DIE PATHOPHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG DES PLACENTAREN FIBRINS

Gerd Helmut Dapperger

1972

Druck- und Verlagsanstalt

Werner Blasaditsch · 89 Augsburg · Theodor-Heuss-Platz 3 · Telefon (0821) 25563

Printed in Germany

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule der
Universität München
Direktor: Prof.Dr.med.J.Zander

DIE PATHOPHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG DES PLACENTAREN FIBRINS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerd Helmut Dapperger

aus
Ismaning

1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der

Universität München

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. L u d w i g
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. J. Z a n d e r
Dekan:	Prof. Dr. W. S p a n n

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.1972

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546017_0058

Inhaltsübersicht:
==========

A) Die allgemeine Bedeutung von Fibrin 1

I. Das Auftreten von Fibrin in Körperorganen bei verschiedenen Krankheitsbildern 1

II. Das Auftreten von Fibrin in Organen und Gefäßen bei pathologischen Schwangerschaften 3

a) In der Niere 3
b) Im Gehirn 5
c) In der Leber und in anderen Organen 5

III. Die Bedeutung des Blutgerinnungssystems für diese Fibrinablagerungen 6

B) Die pathophysiologische Bedeutung des placentaren Fibrins 9

I. Fibrin oder Fibrinoid in der menschlichen Placenta? 9

II. Die Ätiologie von Fibrinablagerungen 14

a) Kreislaufforschung der Placenta 14
b) Grundlagen der Rheologie, der Mikrozirkulationsforschung und der Thrombusbildung 15
c) Übertragung der Grundlagen der Mikrozirkulationsforschung auf pathologische Veränderungen im uteroplacentaren Bereich 22
d) Die Strömungsverlangsamung als Faktor für Fibrinablagerungen 28
e) Vasoaktive Substanzen und Ischämie der Placenta 35

f) Die Entstehung von Placentar-
infarkten 38
g) Sonstige Ursachen von Fibrin-
ablagerungen 44

III. Physiologische Fibrinablagerungen in
der Placenta 45

a) Fibrin als Zeichen eines Alterungs-
prozesses der Placenta 45
b) Fibrin als Placentabarriere 46
c) Fibrin als Stabilisator der Placenta-
funktion 48
d) Die Entstehungstheorien der physio-
logischen Fibrinablagerungen 48
e) Die Lokalisation der placentaren
physiologischen Fibrinablagerungen 52

IV. Die Bedeutung von veränderten Gerinnungs-
mechanismen für die Pathophysiologie der
Placenta 56

a) Gerinnung und Gerinnungsfaktoren-
spiegelveränderungen in der normalen
und pathologischen Schwangerschaft 56
b) Die Bedeutung der Fibrinolyse in der
normalen und pathologischen Schwanger-
schaft 59
c) Ursachen für die veränderten Blutge-
rinnungsverhältnisse und ihre Bedeu-
tung für die Schwangerschaftsphysio-
logie 59
d) Begriffserklärung und Definition der
disseminierten, intravasalen Gerinnung 64

e) Die Ursachen der disseminierten intravasalen Gerinnung und ihre Bedeutung für die Pathophysiologie der Placenta 67
f) Experimentelle Untersuchungen und ihre Ergebnisse aus dem Gebiet der disseminierten intravasalen Gerinnung 78
g) Das Auftreten der disseminierten intravasalen Gerinnung 80

V. Das Fibrin in der Placenta und seine Beziehung zur Schwangerschaftsspätgestose 85

a) Verschiedene Theorien der Ätiologie der Spätgestose 85
b) Die Placenta als Mittelpunkt der Gestosetheorien 89
c) Gefäßveränderungen, ihre Folgen und ihre Bedeutung für die Ätiologie der Spätgestosen 92
d) Hämostaseologische Probleme bei Spätgestose 98
e) Die Beziehung zwischen Placentarinfarkt und Gestose 100

C) Anhang 110

D) Diskussion 120

E) Zusammenfassung 125

F) Literaturverzeichnis

A) Die allgemeine Bedeutung von Fibrin

I. Das Auftreten von Fibrin in Körperorganen bei verschiedenen Krankheitsbildern

Fibrinablagerungen in Körperorganen gehören in vielen Bereichen der Medizin zu den verschiedensten Krankheitsbildern. Fibrinablagerungen und fibrinoide Degeneration treten bei verschiedenen pathologischen Zuständen auf. Sie sind charakterisiert durch das Erscheinungsbild eines homogenen, azidophilen Materials. Das Problem, ob fibrinoide Veränderungen mit der Sättigung des Gewebes durch Fibrin in Verbindung stehen, oder ob es sich um eine Veränderung der Bindegewebsgrundsubstanz handelt, wurde bisher noch nicht genau definiert. Außerdem scheint bis jetzt noch nicht geklärt zu sein, ob das fibrinoide Material unter den verschiedenen pathologischen Bedingungen, unter denen es auftritt, immer dasselbe ist, oder ob es sich um verschiedene Produkte handelt (361).

So beobachtet man zum Beispiel im subendothelialen Raum von Gefäßen Fibrinablagerungen bei Säureschäden, bei mechanischen Schäden und nach Hypertonie (122, 125, 150, 153, 246, 347). KLINGE (170) fand beim akuten Rheumastadium eine fibrinoide Infiltration der Gefäßwand. PARONETTO (255), der die Anwesenheit von Komplement in der fibrinoiden Nekrose der Arteriolen bei maligner Nephrosklerose aufzeigt, vermutet, daß eine immunologische Komponente bei diesen Gefäßveränderungen vorliegt, vergleichbar etwa mit den Kollagenosen. CROMTON und LAYTON (76) fanden bei Strahlennekrosen ähnliche Erscheinungen. Sie beschrieben im Gehirn bei Radionekrose nekrotische, fibrinoide Arterien in Ver-

bindung mit Lipophageninfiltration. Sie vermuten, daß es sich dabei nicht um direkte Strahleneinwirkung, sondern vielmehr um ein allergisches Geschehen handelt. Ebenfalls starke Fibrinveränderungen der Gefäße findet man bei abgestoßenen Nierentransplantaten (127). Es treten dabei eine fibrinoide Nekrose der Media, eine Hyperplasie der Intima und perivaskuläre Infiltrate auf. In den Nierenglomerula traten Fibrinablagerungen bei intravasaler Gerinnung auf (157); erst diese Glomerulaschäden führten zur Hypertonie. Nach Thromboplastininfusionen fand McKAY (216) ebenfalls morphologische Veränderungen in den Glomerula.

Bei Lupus erythematodes, bei experimentell hervorgerufener Serumkrankheit und bei Untersuchungen der Antigenizität von Placenta und Niere beim Menschen konnten im Bereich der fibrinoiden Degeneration γ-Globuline nachgewiesen werden, die Antikörper sein können. Die fibrinoiden Ablagerungen fanden sich in der Basalmembran der Glomerula und auch zwischen den Kapillarschlingen, sowie innerhalb der Gefäßwand zwischen Endothelzellen und Basalmembran der zuführenden Arterien. Dies führte zur Vasokonstriktion bzw. zum Verschluß der Kapillarschlingen. Die Fibrinablagerungen im Perikard bei Lupus erythematodes sind sehr ähnlich dem Fibrin des muralen Thrombus. Es kann sich um Fibrin handeln, das sich verändert hat (361).

II. Das Auftreten von Fibrin in Organen und Gefäßen bei pathologischen Schwangerschaften

a) In der Niere

Bei pathologischen Erscheinungen in der Schwangerschaft manifestieren sich die Fibrinablagerungen außerhalb der Placenta häufig in den Körperorganen oder in den zu den Organen gehörenden Gefäßen. Neben den von SEEGERS und SCHNEIDER (287) bei Patienten, die an Abruptio placentae verstarben, in den Lungenarteriolen gefundenen Fibrinemboli, fand BONNAR (39) bei demselben Krankheitsbild eine tubuläre Nekrose der Nieren. Der reduzierte Plasminogenaktivatorspiegel bei Schwangerschaft spielt seiner Meinung nach eine entscheidende Rolle für die Pathogenese von Ereignissen dieser Art. Tierversuche haben gezeigt, daß der Spiegel des Plasminogenaktivators im Endothel der Nierengefäße während der Schwangerschaft abfällt (96). Die pathologischen Veränderungen bei vorzeitiger Lösung der Placenta mit corticaler Nekrose und hypophysärer Nekrose haben als Grundlage eine intravasale Fibrinablagerung, deren Ursachen noch näher besprochen werden. Am deutlichsten von allen Schwangerschaftserkrankungen zeigt uns die Spätgestose immer wieder Fibrinablagerungen in den verschiedenen Körperorganen. Immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen (39) an den Nierenglomerula bei Gestose haben gezeigt, daß die Glomerula Fibrin enthalten; eine Beobachtung, die durch elektronenmikroskopische Untersuchungen von McKAY (220) bestärkt wurde. HARDAWAY (137 b) stellt bei Gestose ein Pro-

teinpräzipitat in den Glomerularäumen, Blutstase und Thrombosen fest; daher kann es zur akuten Nierennekrose kommen (39, 196, 212, 266).

Viele Autoren (212) haben eine Nekrose der Arterienwand beschrieben. Es traten intravasale Massen auf, die von manchen Autoren als Thromben oder hyaline Thromben bezeichnet werden. Sie bestehen aus Thrombozyten und einem Fibrinnetzwerk mit roten und weißen Blutkörperchen. Eine weitere Erscheinung ist die ischämische Nekrose (212) verschiedenen Grades im Bereich der Nierenrindengebiete. Nach McKAY (212) ist die Niere am häufigsten von Fibrinablagerungen befallen. KAPPERT (162) obduzierte eine an Gestose verstorbene Patientin. In der Niere fielen die Schwellung der Endothelzellen und Fibrineinlagerungen in diese (336 a), subendotheliale Einlagerungen homogener Massen und hyperämisch gefüllte und erweiterte Nierenkapillaren auf. Beim ebenfalls obduzierten Feten traten dieselben Befunde auf. Die Fibrinablagerung in den Glomerula ist wahrscheinlich ein langsamer Prozeß von intravasaler Gerinnung, was mit der beträchtlichen Reduzierung der fibrinolytischen Aktivität in den Nierenendothelzellen bei Schwangerschaft übereinstimmt (336 a). Das Fibrin ist deshalb in den Glomerula wegen intravasaler Gerinnungsneigung und deutlicher Reduktion der Fibrinolyse gebildet worden. Das Fibrin kann in den Glomerula nur Bestand haben, wenn die Fibrinolyse vermindert ist. Fibrinolysehemmung allein kann aber nie eine Fibrinablagerung hervorrufen; dafür muß zuerst ein Trigger im Gerinnungssystem vorhanden sein. WARDLE (336 a) glaubt, daß der Trigger die Thromboplastinfreisetzung ist.

b) Im Gehirn

Auch in der Gehirnmikrozirkulation treten bei Gestose Thromben und hämorrhagische Nekrosen in 35 % der Gestosepatientinnen auf (220). KÖNIG (176) beschreibt bei diesem Krankheitsbild Endothelschwellungen und subendotheliale Einlagerung homogener Massen. Ätiologisch sind nach SPATZ (308) im Gehirn Angiospasmen bei Hypotension mit nachfolgender Hypoxämie und Nekrose der Gefäßwand zu erwägen. Als Ursache der Gehirnveränderungen bei Mutter und Kind infolge Gestose ergibt sich letztlich das Auftreten eines Gefäßwandschadens.

c) In der Leber und in anderen Organen

Die Gestoseleber zeigt hämorrhagische Nekrosebezirke wie die Leber bei DIC (137 b). Andere fanden Fibrinthromben in der Leber bei Gestose (156). In den umgebenden Blutkapillaren der Leberzellen und in der zwischenzelligen Grundsubstanz fand KÖNIG (176) Fibrinausfällungen, Fibrinthromben und subendotheliale Einlagerung homogener Massen (auch 196, 212). McKAY (212) fand hypophysäre Nekrosen bei 5 von 6 Gestosefällen. Diese Erscheinung trat also besonders oft bei der Spätgestose, aber auch bei Sepsis auf. HOFBAUER (149) nimmt als Ätiologie der Gestose eine Störung in der Tätigkeit des Hypophysen-Nebennieren-Systems an (Anstieg). Seine Hypophysenbefunde bei Gestose beschreibt McKAY (212) als Fibrinthromben, die sich anscheinend in situ gebildet haben. Er fand sie in allen Fällen außer einem. Die Thrombose schien die primäre Veränderung zu sein, da sonst keinerlei Nekroseerscheinung auftrat.

Auch die Nebennieren (137 b) und andere Organe, wie Lunge (196), Uterus (196) in mehr als 50 % der Fälle,

Darm und Milz zeigen bei Gestose kapilläre Blutergüsse und Thrombosen; sie stehen in Verbindung mit Hämorrhagie und Nekrose dieser Organe. 90 % der Patienten mit Gestoseerscheinungen hatten Fibrinthromben in einem oder mehreren Organen.

Die Erscheinungsbilder bei Gestose haben oft große Ähnlichkeit mit anderen Krankheiten. Die Ähnlichkeit der Gestoseleber bei DIC wurde schon erwähnt. Intravasale Fibrinablagerungen in den Arteriolen und Kapillaren im ganzen Körper sind verantwortlich für die Nekrose und Hämorrhagie, die man bei Gestose, bei doppelseitiger Rindennekrose, und bei hypophysärer Nekrose bei Schwangerschaft antrifft. Diese Fälle treten oft zusammen mit schwerem Schock, Hämorrhagien und Anurie auf (157, 212). Bei diesen Patienten kommt noch eine Fibrinogenopenie dazu. Der Mechanismus,der hinter diesen Fibrinablagerungen steckt, ist ähnlich dem der generalisierten SANARELLI- SHWARTZMAN-Reaktion.

III. Die Bedeutung des Blutgerinnungssystems für diese Fibrinablagerungen

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß letztlich als Ursache der Veränderungen bei Mutter und Kind bei Gestose die Manifestation eines Gefäßwandschadens zugrunde liegt. In der ursächlichen Noxe der generalisierten vasalen Alteration mit Endothelschwellung, Kapillarektasie, Stase und Fibrinthromben ist ein Hinweis auf die Ätiologie der Gestose gegeben. Die Ungerinnbarkeit des Blutes in den Arterien wird unter physiologischen Bedingungen durch einen feinregulierten Schutzmechanismus aufrechterhalten. Das proteolytische Enzym Thrombin stellt neben

der Vaskulokinase die physiologische Substanz dar, die Fibrinogen in Fibrin umzuwandeln vermag. Die Geschwindigkeit der Fibrinbildung ist im wesentlichen eine Funktion der Thrombinkonzentration (162). Die intravasale Gerinnung wird vor allem durch zwei Faktoren behindert: 1. durch die relativ langsame Thrombinbildung im strömenden Blut; 2. durch die rasche Entfernung von Thrombin aus dem Blut. Die langsame endovasale Bildung von Thrombin ergibt sich aus dem Fehlen von präformiertem Thromboplastin im Blutstrom, der Existenz der Blutgewebschranke, die normalerweise den Durchtritt von Gewebsthromboplastin verhindert und der relativen Stabilität der primären Gerinnungsfaktoren. Im Blut kreisendes Thrombin führt zu endovasaler Ausfällung kleiner Fibrinmengen und wird dabei rasch an die gebildeten Fibrinfasern adsorbiert (162). Anschließend erfolgt wahrscheinlich innerhalb des Kapillarbettes eine Lyse der Fibrinfibrillen mit Abbau des an ihnen adsorbierten Thrombins. Zur Aufrechterhaltung einer normalen Blutgewebeschranke wird durch das strömende Blut an der Gefäßinnenwand ständig die schon erwähnte unterschwellige Gerinnung in Gang gehalten, in welcher sich Fibrinbildung und Fibrinauflösung in einem dynamischen Gleichgewicht befinden. Gerinnung geschieht durch Umwandlung des löslichen Proteins Fibrinogen in das unlösliche Fibrin, was mit Hilfe von Kalziumionen durch das Enzym Thrombin zustandekommt. Thrombin kommt als Prothrombin im zirkulierenden Blut vor. Thromboplastin, das im menschlichen Gewebe, vor allem aber auch in der Placenta (261, 198) vorhanden ist, wandelt Prothrombin in Thrombin um. Bei Verschiebung der komplexen Gerinnungsfaktoren in Richtung erhöhter Fibrinbildung besteht die Gefahr intravasaler und interstitieller Fibrinablagerung und damit von Gefäßthrombosierung, wobei bei Schwangerschaft ein Anstieg der Thromboseneigung auftritt (334).

Im Ablauf der Thrombosierung kommt es durch Ausfällung von Fibrin zu Agglutination von Erythrozyten und Leukozyten, zu intravasaler Thrombose. Diese kann die Form eines vorwiegend durch Fibrinausfällung entstandenen Gerinnungsthrombus oder eines zellulären Abscheidungsthrombus haben. Die von vielen Autoren bei Gestose beschriebenen atheromatösen und arteriosklerotischen Wandveränderungen bilden sich z.T. aus intravasalen Abscheidungsthromben. Letztere entstehen durch eine Gleichgewichtsstörung zwischen der durch Freisetzung von thromboplastischem Material erfolgenden intravasalen Fibrinbildung und dem fibrinolytischen System des Organismus (162). Bei einer Anzahl von Bedingungen treten vorübergehende Störungen im Gerinnungsmechanismus auf, die für uterine oder während der Geburt und um den Geburtstermin herum auftretende Blutgerinnungsstörungen verantwortlich sind (z. B. bei Gestose, bei vorzeitiger Lösung der Placenta und Fruchtwasserembolie). Auch bei anderen Erkrankungen besteht zu einer gewissen Zeit eine Hyperkoagulabilität, z.B. bei Karzinom, Herzinfarkt, Arteriosklerose, post partum, post operativ und bei langem Liegen (334). Faktoren für die Hypozirkulation stellen Herzkrankheit, Fettleibigkeit, Varikosis, Dehydratation, langes Sitzen und Liegen (Niederkunft im Bett) dar. Anästhesie und Infektion lassen die Zahl der zirkulierenden Thrombozyten ansteigen und können somit indirekt zur Gerinnung führen. Alle diese Bilder führen zur Hyperkoagulabilität, die bei Stase für die erneue Bildung eines Thrombus verantwortlich ist. Auch die Thrombophlebitisneigung steigt bei Schwangerschaftskomplikationen, wie vorzeitiger Lösung der Placenta und Gestose an (334). Für die Blutgerinnung treten drei Gefäßfaktoren in Erscheinung:

1. Das Endothel aktiviert den Hagemanfaktor;
2. Beschädigtes Gewebe verschafft Thromboplastin;
3. Die verletzte Intima zieht Thrombozyten an, wobei der Mechanismus der Verklumpung durch die Umwandung von ATP zu ADP abläuft.

B) Die pathophysiologische Bedeutung des placentaren Fibrins

I. Fibrin oder Fibrinoid in der menschlichen Placenta?

In der menschlichen Placenta läßt sich mit fortschreitender Schwangerschaft in zunehmenden Maß eine Substanz nachweisen, die sich färberisch ähnlich verhält wie Fibrinoid. Bei Untersuchungen über das Verhalten von Fasern und Faserbündeln in der fibrinoiden Verquellung bei Rheumatismus und der experimentell-allergisch-hyperergischen Entzündung und gegenüber einfacher Fibrindurchtränkung von Gewebe abzugrenzen, wurde von BUSANNY (61) auch das Fibrinoid der Placenta und der Decidua untersucht. Ob eine Beziehung dieser Substanz zu den fibrinoiden Erscheinungen beim Rheumatismus besteht, wird verschieden beurteilt. Die fibrinähnliche Färbbarkeit und die allergisch-hyperergische Komponente des Rheumatismus ließ KNAPPER (174) zu dem Schluß kommen, daß es sich bei der fibrinoiden Nekrose in der Placenta und Decidua um den Ausdruck einer lokalen Ag-Ak-Reaktion von kindlichem und mütterlichem Gewebe handeln müsse, also um eine Degeneration im Sinne der fibrinoiden Verquellung. Diese Beurteilung der besprochenen Veränderungen der Placenta und Decidua hat einen Gesichtspunkt unberücksichtigt gelassen. KNAPPER (174) hat die kollagene Faser als das wesentliche morphologische Substrat für die fibrinoide Umwandlung übersehen. In der Placenta und Decidua fehlen nämlich an den Stellen der Fibrinoidbildung kollagene Fasern (61). Die Übertragung der an kollagenen Fasern gewonnenen Erkenntnis auf die Placenta und Decidua ist deshalb nicht möglich. Auf die eventuelle Beziehung des Placentafibrinoids zum Fibrinoid bei allergischen Zustandsbildern weist auch 148 b hin.

Es stellt sich nun die Frage, woher das placentare Fibrinoid stammt. MOE (230 d) behauptet, daß es sich um umgewandeltes fetales Gewebe handelt. Der Begriff "Fibrinoid" wurde von NEUMANN bei (197) als Bezeichnung für ein Degenerationsprodukt geprägt. Er wies als erster auf die färberische Ähnlichkeit dieses Materials mit Fibrin hin. Auf das placentare Fibrinoid hat dann GROSSER (131) diese Vorstellungen übernommen. Viele Autoren halten das Fibrinoid für ein Sekretionsprodukt des Trophoblasten, vermischt mit Fibrin aus mütterlicher Herkunft (131, 164, 357). BURSTEIN (59) glaubt, daß es sich bei der fibrinoiden Degeneration um eine Bindegewebsantwort auf hormonelle Stimulation handeln könnte, obwohl Veränderungen in der Permeabilität der Syncytiumschicht auch eine Rolle spielen mögen. Er betont auch, daß es sich eventuell auf Kreislaufbasis entwickeln könnte, obwohl er dafür keine Grundlage fand. Das Fibrinoid der Placenta ist ein verdichtetes Autolysat der Placenta oder der decidualen Zellen, durchsetzt mit Transsudat aus der mütterlichen Placenta (82). DRISCOLL (90) hielt das Fibrinoid für fetale Thromben und Extravasate. GROSSER (131) teilt in fetales (Hauptursprungsgewebe Trophoblast und Epithel der Chorionplatte) und mütterliches Fibrinoid (aus degeneriertem mütterlichem Gewebe) ein. HORN und HORALEK (151) glauben, daß diese Substanz zum Teil aus degeneriertem Placentagewebe, zum Teil aus dem Blutplasma stammt, welches in die geschädigten Gewebsbezirke eindringt.

Das Fibrinoid besteht aus zwei Komponenten:
1. aus dem Teil, der aus Placentagewebe entsteht;
2. aus jenem, der aus dem Blut kommt.
Das placentare Grundfibrinoid entsteht durch Degeneration der Decidua und der Zotten, während letzteres sehr ähnlich

dem Fibrinoid ist, das bei Rheumatikern und bei Patienten mit aliergischen Krankheiten auftritt. Der Entstehungsmechanismus des Blutanteiles des Fibrinoid ist hauptsächlich von der erhöhten Permeabilität der Grenzmembranen, besonders der syncytialen Schichten abhängig. Die Permeabilitätsstörung entsteht vor allem an den Stellen in der Placenta, an denen die stärksten degenerativen Veränderungen vorhanden sind (Zotten und Decidua), wo also das placentare Grundfibrinoid entsteht. An diesen Stellen dringen die plasmatischen Proteine, vor allem Fibrinogen aus dem mütterlichen Blut der intervillösen Räume unter die beschädigte Membran (151).

MOE (230 c) fand im Fibrinoid die Struktur von Plättchenthromben, die mütterlicher Herkunft sind; später wird in steigenden Mengen Fibrin hinzugefügt. Es ist wahrscheinlich, daß diese Ablagerungen alte Thromben repräsentieren. GROSSER (131), BONNET (41), SPANNER (307) und STANEK (310) unterscheiden zwei Entstehungsarten: neben der traumatogenen Fibrinbildung aus mütterlichem Blut soll es zu gleichartigen Fibrinablagerungen auch durch Degeneration von Zotten, Trophoblast- und Deciduaanteilen kommen. KIRBY (164, 165) zeigt, daß das Fibrinoid bei der Maus vom Trophoblasten stammt, während ultrastrukturelle Untersuchungen der menschlichen Basalplatte durch WYNN (367) eine Mitwirkung bei der Fibrinoidbildung vermissen lassen. WISLOCKI und BENNET (357) glaubten, daß das Fibrinoid der Basalplatte fetalen und mütterlichen Ursprungs sei und fanden es schon in menschlichen Embryos in der 2. Schwangerschaftswoche; SINGER und WISLOCKI (299) berichteten von glasigem und homogenem Fibrinoid, während das Fibrin fibrillär und granulär sei; beide hätten jedoch färberische und morphologische Ähnlichkeiten. ALTSHUL (3) beschreibt Fibrinoid in der Placenta ähnlich dem, das anderswo auftritt und schließt daraus, daß es sich ebenfalls um ein Präzipitat von

von sauren Mocopolysacchariden der Grundsubstanz handelt. WYNN (367) vermutet nach seinen Untersuchungen, daß die Fibrinoidablagerungen das Ergebnis von Veränderungen in der Decidua sind. So scheint es, daß das Fibrinoid eine nicht spezifische, morphologische Manifestation der Endstufen verschiedener biologischer Prozesse ist. Es kann als Produkt einer Sekretion oder Degeneration von Decidua- oder Trophoblastzellen oder durch Transformation der Grundsubstanz, in die diese Zellen eingebettet sind, entstehen.

Wie schon NEUMANN 1880 erkannte und unter anderen auch von SINGER und WISLOCKI (299), HORN (151) und WOLMAN (361) bemerkt wurde, weisen Fibrin und Fibrinoid gleiche färberische Eigenschaften auf; Fibrin sei aber fibrillär, Fibrinoid amorph. FERRY und MORRISON (104) glaubten, daß beide dieselbe Zusammensetzung, aber verschiedene physikalische Eigenschaften hätten und in verschiedenem physikalischem Zustand aufträten. Obwohl GROSSER (131) sagte, daß man als Fibrin nur das Gerinnungsprodukt bezeichnen könne, bewiesen neuere Untersuchungen immer klarer, daß es sich beim placentaren Fibrinoid um Fibrin handelt (30, 61, 197, 284).

Ultrastrukturelle Untersuchungen kamen in dem Bestreben, Unterschiede zwischen Fibrin und Fibrinoid zu finden, nicht zum Ziel. SOKOLOFF (304) fand, daß der isoelektrische Punkt von Fibrin und Fibrinoid gleich ist. BUSANNY und CASPARI (61) behaupten, daß Fibrin und Fibrinoid in der Placenta ähnlich sei, nur unterschiedlich in der Proportion bestimmter Komponenten und in der fibrillären Struktur. SCHEUNER und GABLER (284) fanden histochemisch und mit dem Polarisationsmikroskop keinen Unterschied zwischen Fibrin und Fibrinoid bei reifen Placenten.

BUSANNY und CASPARI (61) stellten Vergleiche zwischen Fibrin und Fibrinoid an. Fibrin und Fibrinoid stellen sich gleich dar; scheinbare Unterschiede sind Folge von Alterungsprozessen. Verdauungsversuche bestätigten weiterhin gleichartiges Verhalten beider Substanzen. Sie fanden eine für beide charakteristische Strukturarmut in den gewöhnlichen Übersichtsfärbungen, hohes Lichtbrechungsvermögen und deutliche Eosinophilie.

Die Untersuchungen von LUDWIG (197) bestätigen die bei WYNN (366) schon angedeutete Identität des Fibrinoids mit Fibrin. Von LUDWIG (197) wurden mit verschiedenen Methoden der Färbung Placenten untersucht: Weigert'sche Fibrinfärbung, Azanfärbung, Färbung nach Mallory und Färbung nach Lendrum und Ladewig.Durch färberische Darstellung von Tryptophan, einem charakteristischen Bestandteil des Fibrins mit Hilfe der Immunofluoreszenzmikroskopie und neuerdings durch die Fibrindarstellung mit der Rasterelektronenmikroskopie wurde von LUDWIG (197, 198, 199 a, 199 b) endgültig herausgestellt, daß die früher als Fibrinoid beschriebene Substanz durchweg die färberischen und immunologischen und mikroskopischen Charakteristika des Fibrins aufweisen, so daß dem Begriff Fibrinoid nur noch deskriptiver Charakter zugeschrieben werden sollte.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die von GROSSER (131) und anderen vertretene Ansicht zu unrecht besteht. Die morphologischen und färberischen Unterschiede von Fibrin und Fibrinoid in der Placenta sind die Folge eines Alterungsprozesses,

der infolge Änderung der Dichte des Fibrinoids zu einer Änderung der morphologischen Struktur, der Diffusionsgeschwindigkeit und der Haftfähigkeit gegenüber Farbstoffen führt, was sich in gleicher Weise auch für Fibrin nachweisen läßt (61). Es besteht also kein Anhalt mehr,zwischen beiden Stoffen in der Placenta morphologisch und morphogenetisch zu unterscheiden.

Nach dieser Begriffsklärung ist es nun Aufgabe dieser Arbeit, die Bedeutung des placentaren Fibrins zu erörtern. Der Begriff Fibrinoid wird als rein deskriptive Umschreibung für eine Substanzgruppe verwendet, "die mehr oder weniger eng auf Fibrin zu beziehen ist" (366, 367).

II. Die Ätiologie der Fibrinablagerungen

a) Kreislaufforschung der Placenta

Die Ätiologie der Fibrinablagerungen wurde vielfach diskutiert und es wurden die verschiedensten Theorien aufgestellt, die im folgenden erörtert werden sollen. Ein entscheidender Grundstein zur Erforschung der Placentapathologie und speziell der placentaren Fibrinablagerung wurde durch die genaue Erforschung des Blutkreislaufes in der Placenta gelegt (37, 74, 115, 116, 133, 148 b, 198, 261, 262, 353). Alle diese Autoren haben unschätzbar wertvolle Forschung auf dem Gebiet der fetomaternalen Zirkulation betrieben, die auf histomorphologischen Studien beruhten. Die in vivo Untersuchungen von BORELL und FERNSTRÖM (43)

und BIENIARZ (34) und RAMSEY (261, 262) haben durch Kineradiographie die Wege des mütterlichen Blutkreislaufes durch Uterus und Placenta, speziell durch den intervillösen Spalt ans Licht gebracht. Die Rolle des intervillösen Spaltes wurde erst geklärt, als ihn HÖRMANN (148 b) als dreidimensionales Kapillarsystem bezeichnete. RAMSEY (261, 262) hat festgestellt, daß der Trophoblast der Chorionzotten die Wand des intervillösen Spaltes ähnlich auskleidet und bildet wie das Endothel die Kapillaren. Auch FREESE (115, 116) stellt fest, daß der intervillöse Spalt Kapillargrößenordnung hat. Durch diese Untersuchungen wird der Gefäßfaktor wieder in den Vordergrund der Erörterungen zur Pathogenese der placentaren Fibrinablagerungen gestellt.

b) Grundlagen der Rheologie, der Mikrozirkulationsforschung und der Thrombusbildung

Seitdem die Kapillaren als das fehlende Glied zwischen Arterien und Venen entdeckt wurden, ist bekannt, daß die Blutgefäßform ein kontinuierliches Kanalsystem darstellt, das die Blutverteilung im Kreislauf kontrolliert (117). Normalerweise hat das Gefäßendothel die Eigentümlichkeit, daß es keinerlei Gerinnung unter Anheftung von Thrombozyten zuläßt. Das Endothel spielt eine entscheidende Rolle im Schutz vor Thrombozytenaggregaten und Fibrinablagerungen. Die pathophysiologischen Vorgänge der Thrombogenese können in der klassischen Trias von VIRCHOW (bei 162) zusammengefaßt werden: Thrombosierender Reiz der geschädigten Gefäßinnenwand, erhöhte Gerinnungsbereitschaft des Blutes und Verlangsamung des Blutstroms. Vermehrte Fibrinablagerungen

an der Gefäßinnenwand, Nekrose, Hyalinisierung und Kalkeinlagerung innerhalb der Wandschichten führt zu lokalen Komplikationen,unter denen die endovasale Thrombose eine der wichtigsten ist. Für die Auslösung einer arteriellen Thrombose können primäre, strukturelle Endothelveränderungen (z.B. Intimaödem) verantwortlich sein (162). Eine Alteration des Endothels kann aber auch durch Störungen der Blutversorgung auftreten, durch die das Endothel in seiner Funktion als physiologische Schranke beeinträchtigt wird und die Eigenschaft einer unbenetzbaren Oberfläche verliert. An bevorzugten Stellen, wie etwa am Abgang von Seitenästen, kommt es gelegentlich zu herdförmigen, lipoidhaltigen Intimapolstern und Atheromen, die ebenfalls zu sekundären Endothelschädigungen führen. Die lädierte Endotheloberfläche, die gerinnungsaktiv (benetzbar) wird und durch Veränderungen der Oberflächenspannung "glasartige" Eigenschaften annimmt, gibt durch Aktivierung von Kontaktfaktoren den Anstoß zur Einleitung der intravasalen Gerinnung (162). Besonders die aus Wanddefekten nach Mikrotraumen freiwerdende Gewebsthrombokinase wirkt thrombogen. Damit ist die Bildung eines endovasalen Abscheidungsthrombus eingeleitet. Bei dem Krankheitsbild der Arteriosklerose entstehen auf dem Boden fibrinöser Wandveränderungen die Abscheidungsthrombosen. Das Fibrin und die bei Endotheldefekten an der Gefäßinnenwand freigesetzte Grundsubstanz besitzen eine besondere Anziehungskraft für die Blutplättchen (253).

Die krankhaft veränderte Intima, die die Eigenschaften einer gerinnungsinaktiven Oberfläche verloren hat, führt zur Verschiebung des elektrostatischen Potentials der Gefäßwand. Normalerweise besteht zwischen der Arterien-

wand und den endovasalen Blutbestandteilen eine elektrostatische Potentialdifferenz, das sog. ζ-Potential. Dabei weist die Intima ein negatives Potential auf; letzteres kann nun unter krankhaften Bedingungen positiv werden, was zu einer Herabsetzung des ε-Potentials führt. Diese Veränderung wird vor allem an Verquellungsherden, hyalinen Intimapolstern und arteriosklerotischen Intimaherden gefunden. Im Bereich solcher Gefäßprozesse bilden sich daher häufig arterielle Abscheidungsthromben (285). Mit dem Auftreten von entzündlichen und degenerativen Herden erfährt die Arterienwand eine funktionelle und morphologische Umgestaltung.

Physiologische Intimahyperplasien bei Uterusarterien bilden den Kontrollmechanismus des Bluteintritts in die Placenta (30). Ebenfalls als physiologisch werden die Verdickung der Basalmembran der Kapillaren wie auch der Zottenoberfläche angesehen. Zum Teil korrespondiert diese Erscheinung mit der Verdickung des Stromas, zum Teil spiegelt sie aber auch die mit der Schwangerschaftsdauer ansteigenden Fibrinablagerungen wider. Diese Faktoren stimmen überein mit dem reduzierten placentaren Stoffaustausch in den letzten Schwangerschaftswochen (30, 143, 358). Es sind aber nicht so sehr die physiologischen Gefäßveränderungen, die hier interessieren, sondern vielmehr pathologische Veränderungen der Gefäße im uteroplacentaren Bereich bei den verschiedenen Krankheitsbildern der Schwangerschaft.

In der Thromboseforschung wurde in den letzten Jahren immer deutlicher, daß die Thrombose bei arteriosklerotischen Gefäßen in den meisten Fällen durch Faktoren im Verlauf der erkrankten Arterienwand entstand, und daß subendotheliales Gewebe dem Blutstrom ausgesetzt

wurde. Endothelschäden gelten, wie schon oben erwähnt, als wichtige Faktoren für die Atherogenese (70). Man vermutet, daß der Verband der Endothelzellen durch bestimmte Faktoren, wie pH,Anoxie etc. gelöst wird, und zwar auf Grund einer Zellkontraktion als Antwort auf diese verschiedenen Stimuli. Die erhöhte Permeabilität des Endothels bei experimenteller und klinischer Hypertonie ist vermutlich das Ergebnis von geöffneten Endothelzellverbindungen. Unter normalen Bedingungen treten relativ kleine Moleküle durch die Gefäßwand. Die größeren Partikel (große Lipoproteine, Chylomikronen) verlassen den Gefäßbaum auf der Kapillarschwelle in den Organen, in welchen sie umgebaut werden. Wenn die Gefäßwand beschädigt ist, treten im Endothel Lücken ähnlich offenen Türen auf, die es auch den größeren Partikeln erlauben, in die Gefäßwand einzutreten und sich dort abzulagern. Der Gefäßwandschaden könnte durch AG-Ak Komplexe, durch Hypertonie, Anurie, Enzyme und viele andere Ursachen, einschließlich extremer Lipämie ausgelöst werden; diese Ursachen könnten das Öffnen der Endothelzellverbindungen oder auch das Ablösen der Endothelzellen bewirken (70).

Durch morphologische Veränderungen der Plättchen (Volumenzunahme usw.) aus dem Hyaloplasma freiwerdende gerinnungsaktive Substanzen (Plättchenfaktoren 1 - 4 usw.) erhöhen indirekt über die Thrombinbildung und im Zusammenwirken mit dem Metabolismus der Plättchen die Haftfähigkeit der Thrombozyten (162). Diese ballen sich unter Bildung von Pseudopodien zusammen und lagern sich als Plättchenthrombus an der Intima an (202). Dabei wird auch besonders der thromboplastisch aktive Plättchenfaktor 3 freigesetzt (45, 201, 303). Die

Anhäufung von Thrombozyten ist also ein primäres Ereignis in der Bildung von Thromben bei erkrankten Gefäßen; die Aggregation geht unter Mitwirkung von ADP, Ca^{++} und Fibrinogen vor sich.

Die Hypothese, daß atherogenetische und thrombogenetische Substanzen in den Teil des Gefäßbaumes abgelagert werden, der durch turbulenten Blutfluß geschädigt wurde, führte zur Erforschung des Endothel-Turnover in verschiedenen Gefäßbezirken. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen bestätigten, daß das Endothel, welches der turbulenten Blutströmung ausgesetzt wird, wesentlich stärker geschädigt wird als in anderen Gebieten, was man an der gesteigerten Mitoseaktivität in den Endothelzellen dieser Gebiete fand, die den Ausdruck eines Reparationsbestrebens in diesen Bereich darstellt (364). Die Organisation eines muralen Thrombus bei großen Gefäßen kann zu einer Intimaverdickung und zur Entwicklung von arteriosklerotischen und stenotischen Prozessen führen (98). Angestiegene Gefäßpermeabilität könnte aus einem Gefäßwandschaden resultieren (247, 248), der durch hämodynamische Effekte bewirkt werden kann. Wenn man die geformten Elemente berücksichtigt, kann man von 2 Punkten ausgehen:

1. Der Einfluß des Blutflusses auf die Anhäufung geformter Elemente an der Oberfläche der Gefäßwand.
2. Von der Wirkung der geformten Elemente oder von ihnen freigesetzter Faktoren auf die Gefäßwand.

Veränderungen nach Gefäßwandschäden sind zuerst degenerativ und dann proliferativ, wobei die degenerativen Erscheinungen reversibel und irreversibel sind. Die Endothelzellen werden von der elastischen Membran abgehoben. Die Nekrose einzelner Endothelzellen führt

zum Ankleben von Thrombozyten an diesen Stellen der Denudation; es kann zur Ausbildung eines muralen Thrombus kommen, weiterhin zum subendothelialen Ödem und zu einem Anstieg der Permeabilität der Endothelschicht (150). Ein Endothelschaden ist also der fundamentale Faktor in der Initiierung der Thrombose (150). Er kann durch extravasale Faktoren ausgelöst werden und es ist allgemein bekannt, daß das Blut sekundär auf den Gefäßwandschaden reagiert. Die Anhäufung von Thrombozytenmassen an der Stelle des Gefäßwandschadens kann den Gerinnungsprozeß durch die Bildung von Fibrin um das Thrombozytenaggregat herum beschleunigen (126, 238). Es kann durch Anwachsen dieses Gebildes zur Obliteration des Gefäßlumens und zur Anoxie kommen. Die Anoxie wiederum führt zu weiteren Endothelschäden und zu Gefäßwandschäden.

Die frühen Veränderungen in der Gefäßwand treten, wie schon erwähnt, vor allem an Gefäßöffnungen, Bifurkationen, Klappen und Biegungen, an Strudelbildungen, wie etwa im intervillösen Spalt, auf.

Viele Theorien haben versucht, die Lokalisation der Gefäßwandveränderungen zu erklären:

1. Mechanische Beanspruchung der Gefäße an diesen Stellen (91 a, 91 b);
2. Die Strömungswirkung an diesen Stellen (268);
3. Die Auseinandersetzung der geformten Blutelemente mit der Gefäßwand in der Gegend der turbulenten Blutströmung (237):

Die primären Veränderungen in der Gefäßwand treten bei mechanischen Wirkungen des Blutflusses auf, die sich vor allem an Wirbeln auswirken. An diesen Stellen setzen sich die geformten Elemente mit der Gefäßwand auseinander (268). Die Leukozyten und Thrombozyten enthalten Faktoren und können sie freisetzen, welche die Gefäßwand verändern und schädigen können. So ist es möglich, - da es sich zeigte, daß an Stellen von turbulentem Blutfluß eine Anhäufung geformter Elemente auftritt - daß die geformten Elemente selbst für einige Veränderungen der Gefäßwand verantwortlich sind. JANISCH (157) und KNIKER (175) beschreiben Gefäßendothelschädigungen infolge intravaskulärer AG-AK-Komplexe, Bakterien wie auch Thrombozytenaggregate, welche wiederum zu einer erhöhten Permeabilität und Zellschädigung führen (157, 175, 238).

Die Tatsache, daß die Thrombozytenaggregation einen Gefäßwandschaden induzieren kann, wurde vielfach untersucht. HUGHES und TONKS (bei 98) zeigten, daß die Thrombozytenaggregation eine Vaskulitis im Myokardbereich hervorrufen kann. ADP-Infusion bewirkt die Bildung vorübergehender Thrombozytenaggregate, in deren Bereich ein Gefäßwandschaden gefunden wurde. Durch die Thrombozytenaggregate kommt es zu Ödemen der Gefäßwand und zum Endothelschaden (334). Man fand in ihrem Bereich auch Leukozytenaggregate, und zwar dort, wo die Thrombozyten mit der Gefäßwand in Kontakt waren (siehe auch Kapitel DIC). Jüngst haben KNIKER und COCHRANE (175) gezeigt, daß zirkulierende AG-AK-Komplexe herdförmige Intimaödeme hervorrufen, vor allem an Bifurkationen und Stellen mit Wirbelbildung. Bei manchen Gefäßen fand man kein Endothel mehr, und Fibrin war auf der endothelfreien Oberfläche abgelagert. Die Theorie, die Thromboseursache in der Veränderung der

Gefäßwand zu suchen, wurde auch von VILLASANTA (334) aufgegriffen. Seiner Ansicht nach tritt die Verklumpung der Plättchen zuerst ein und dann ein Ankleben dieser Klumpen an die Gefäßwand. Diese gesteigerte Kohäsion und Adhäsion der Thrombozyten ist durch einen gesteigerten Thromboplastinspiegel des Blutes bedingt, wie er bei Gefäßwandverletzungen auftritt und durch den Thromboplastinreichtum der Plättchen selbst stimuliert wird.

Diese Untersuchungen zeigten, daß eine Beziehung zwischen Blutfluß, Anhäufung geformter Elemente auf der Gefäßoberfläche, Intimaödem und Proteinanhäufung besteht. Diese Tatsache legt aber nicht fest, ob der primäre Gefäßwandschaden, der diese Beziehungen herstellt, primär auf Grund eines hämodynamischen Faktors oder durch die geformten Elemente selbst entsteht. Wenn die Anhäufung geformter Elemente sekundär zum Gefäßwandschaden ist, der durch hämodynamische Faktoren ausgelöst wird, sind Blutzellen für die erhöhte Gefäßpermeabilität an diesen Stellen verantwortlich.

c) Übertragung der Grundlagen der Mikrozirkulationsforschung auf Veränderungen im uteroplacentaren Bereich

Diese hier geschilderten Erscheinungen lassen sich auf die Schwangerschaftsgestose übertragen. Intimapolster, Proliferationserscheinungen, Fibrose, Endarteriopathien, Endothelquellung entstehen in der Placenta innerhalb weniger Monate, viel schneller als in anderen Bereichen des menschlichen Körpers. Die Placentagefäße sind anders gebaut: sie haben keine elastische Membran und

sind nicht nerval gesteuert. Die Endothelien haben Quelleinrichtungen (s.o.) zur Regulierung des Placentarkreislaufes und die Media ist muskulär fibrös außergewöhnlich verdickt. Alle diese Eigenschaften sind für die eigene Pathologie dieser Gefäße verantwortlich (25). Daß die Intimawucherungen in der Placenta so schnell entstehen, kann durch die fehlende Elastica erklärt werden (25). Die anatomischen Grundlagen für die Gefäßveränderungen bei Gestose sind frühzeitig auftretende atheromatöse Wandveränderungen mit Fibrinablagerungen und Nekrose in den uteroplacentaren Arterien (48, 86, 87 a, 93, 207, 208, 335, 371).

Die Bildung intravasaler Abscheidungsthromben geht durch eine Gleichgewichtsstörung zwischen der durch Freisetzung von thromboplastischem Material erfolgenden endovasalen Fibrinbildung und dem fibrinolytischen System des Organismus vonstatten. Unter dem sich bildenden Fibrindepot wird in einer kritischen Zone die normale Flüssigkeitsströmung und damit die Ernährung der subendothelial liegenden Wandschichten gestört. In diesem Bereich beginnen die Zellen abzusterben. Die Ausbreitung der Nekrose wird durch zusätzliche Fettablagerung und andere degenerative oder regenerative Vorgänge sowie durch Störungen im Bereich der Vasa vasorum gefördert (spastische Prozesse, Mikrogerinnsel) (162). Es kommt zur Auflockerung der Arterienwand, zur Verdickung und Durchtränkung, zur Durchsetzung mit Fibrin und Fibrinoid und zur Permeabilitätsstörung der Gefäßwand (151, 208). Die Ursachen der Gefäßendothelschäden sind mannigfaltig. Es wurden intravaskulär auftretende AG-AK-Komplexe, Bakterien, Thrombozytenaggregate (157) und toxisches Material (212) für die Fibrinablagerungen verantwortlich gemacht (124).

Auch bei Hypertonie, einem Faktor des bei Gestose auftretenden EPH-Komplexes hat man Intimaproliferation (266) Mediaverdickung, Thrombose der Deciduavenen und Deciduainfarkte (254) sowie Gefäßläsionen mit Einengung des Lumens festgestellt (86, 90, 111, 143, 198, 266).

Primär funktionelle und reversible Einschränkungen des durchströmten Querschnittes, etwa der Spiralarterien, werden progressiv, sei es durch fibrinöse Insudation der Gefäßwand, sei es durch Fibrinapposition an der Gefäßinnenfläche gewissermaßen auf dem Stadium der Verengerung festgehalten. Damit ist ein Stadium erreicht, von dem erwartet werden muß, daß es auch nach Abklingen der funktionellen Ursache nicht mehr zurückgebildet werden kann (198). Bei Gestose ist ein Vorherrschen von funktionellen Gefäßveränderungen (Spasmus) zu erkennen. Bei den bei Gestose auftretenden Infarkten tritt eine durch akute Angiitis und proliferative Endarteriitis entstandene Gefäßobliteration der fetalen Gefäße auf (20, 86, 154, 371). ZEEK (371) berichtet weiter von Ablagerungen großer Mengen fettigen Materials in der Intima. Im fortgeschrittenen Stadium fand er die fibrinoide Nekrose (266, 371) und einen pleomorphen Typ eines entzündlichen Exsudates, die zur weiteren Einengung des Lumens führt. Eine bei Gestose auftretende reduzierte Vaskularisierung ist sekundär nach dieser obliterierenden Endarteriitis entstanden (110 a).

Die Untersuchungen dieses Übergangsgebietes zwischen Uterus und Placenta werden dadurch erschwert, daß es bei der normalen Placentalösung zerstört wird. Nach

der bei LUDWIG (198) erwähnten Methode war diese Untersuchung erstmals fehlerfrei möglich (und ohne Artefakte).

Aber nicht nur die Intima der Gefäße, sondern auch eine Hypertrophie der Media (266) bzw. eine Degeneration der Media (59, 60, 266) führt zur Einengung der Lumina der Gefäße.

In den Arterien des Myometriums gehen bei Gestose ebenfalls beschleunigte Media- und Intimahyperplasien mit deutlichem Anstieg des Bindegewebsanteiles in der Gefäßwand, starker Stenose und manchmal totale Obliteration des Lumens vor sich. Gefäßwanddefekte können vorbestehend sein oder durch Hypozirkulation induziert werden. Die Gefäßwanddefekte wirken als lokalisierender Faktor für Fibrin (198). Fibrin-Thrombozyten-Filme legen sich abdichtend über solche Defekte (198). Mikroläsionen der Intima führen zur Freisetzung der rasch wirkenden, inkompletten Gewebsthrombokinase (162). Letztere aktiviert das plasmatische Gerinnungssystem und löst eine umschriebene Wandthrombose aus. Durch Freisetzung von thromboplastischem Material aus den subendothelialen Gewebsschichten oder durch Aktivierung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren wird bei Endothelläsionen sofort eine lokale Hämostase eingeleitet. In Sequenz zur Aktivierung des Gerinnungssystems wird nun auch das fibrinolytische System in loco aktiviert. Diese Wechselwirkungen gehen aus In-vitro-Versuchen deutlich hervor (162). Der Kontakt mit einer gerinnungsaktiven, benetzbaren Oberfläche, wie sie jede Endothelläsion darstellt, aktiviert dabei ein beiden Systemen gemeinsames Prinzip, welches sowohl der raschen Schließung des Defektes

als auch der Beseitigung überschüssiger Fibrinablagerung dient. Die Wiederherstellung einer intakten Endotheloberfläche mit einem ihr aufgelagerten zarten Fibrinfilm ist die Folge dieser Sequenz von Fermentaktivierungen. Unter pathologischen Bedingungen kann der sich physiologischerweise schließende Ring der Fermentaktivierungssequenzen empfindlich gestört sein. Wenn ein Mikrotrauma eine Stelle des arteriellen Endothels trifft, an welcher entweder das lokal zur Verfügung stehende thromboplastische Material überwiegt oder aber das fibrinolytische System nicht genügend aktivierbar ist, kann das dynamische Gleichgewicht verlorengehen. Bei Auftreten solcher lokaler Gleichgewichtsverschiebungen können die daraus resultierenden überschüssigen endovasalen Fibrinablagerungen unter günstigen Umständen durch das sich einschaltende fibrinolytische System des strömenden Blutes beseitigt werden.

Nach neueren Auffassungen (10, 91 a, 91 b) entsteht ein Teil der atheromatösen und arteriosklerotischen Gefäßveränderungen primär aus intravasalen Abscheidungsthromben; dabei dürfte das physiologisch-dynamische Gleichgewicht zwischen Fibrinbildung und Fibrinauflösung an der Gefäßinnenwand gestört sein.

LUDWIG (198) hat eine Methode entwickelt, mit der man gleichzeitig die arteriolären Gefäße der Uteruswand, unmittelbar bevor sie die Basalplatte durchtreten und Teile der anliegenden Placenta untersuchen kann. Daraus ergeben sich morphologische Kriterien der Durchblutungsinsuffizienz der uteroplacentaren Einheit. Zahlreiche Arteriolen aus den innersten Anteilen der Wand des graviden Uterus am Termin (deciduale Spiralarterien) fallen dabei durch eine wabige, polsterförmig aufgetriebene Intima auf, welche die Gefäß-

lichtung kissenartig einengt. Über dem Polster hebt sich das Endothel nicht selten ab. Derartige Oberflächenveränderungen in den Spiralgefäßen und ihren terminalen Verzweigungen sind charakteristisch. An den Rauhigkeiten des Endothels verankern sich die Fibrinablagerungen. Die muskuläre Wand der Arteriolen ist verdickt. Fibrin, die Ursache der Verdickungen, läßt sich in der verdickten Wand sowohl färberisch als auch immunologisch nachweisen. Ob es sich um eine fibrinogenreiche Insudation, die vom Lumen der Gefäße ausgeht und zu anschließender intramuraler Fibrinbildung führt, oder ob es sich um eine Fibrinbildung handelt, die von den Vasa vasorum ausgeht, konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Diese Wandverdickungen werden nur bei Fällen mit Toxikosezeichen angetroffen, so daß es sich nicht um Artefakte handeln kann. Auch mit der Fluoreszenztechnik läßt sich in den maternen uteroplacentaren Gefäßen intramurales Fibrin nachweisen. Einzelne Gefäße sind auch durch fibrinreiche Thromben, die sich auf die gequollene, proliferierte Intima aufsetzen, verschlossen. Die Tatsache, daß ein Gefäßwandschaden besonders der Intima zu einer unmittelbaren Akkumulation der Thrombozyten mit nachfolgender Fibrinbildung führt, ist bekannt (137 b). Durch die Anhäufung von Thrombozyten kommt es zur Thrombozytenagglutination und zur Freisetzung von Thromboplastin und zur Fibrinanhäufung. Eine weitere Freisetzung des Thromboplastins geht vom beschädigten Trophoblasten aus (198). Von einem beschädigten Trophoblasten gehen zwei Ereignisse aus. Das eben erwähnte Thromboplastin wird freigesetzt (in die mütterliche Zirkulation), was den Prozeß des intra-

vasalen Fibrinogenverbrauchs und der intravasalen Fibrinogenspaltung bis über die Kapazität des existierenden Selbstschutzmittels hinaus beschleunigt und ansteigen läßt (212, 218, 259, 282, 286).

Die Placenta und die Decidua enthalten größere thromboplastische Aktivität als irgend ein anderes Organ. Das Thromboplastin kann den Kreislauf entweder über Infarkte erreichen, die bei Gestose gehäuft auftreten (204, 205, 340), oder durch Freisetzung aus Trophoblastzellen, die im Kreislauf der Placenta schon in der 18. SSW gefunden werden (89). Wenn eine gute Zirkulation besteht, wird nach einer Intimaverletzung und der Bildung eines primären Thrombus Thrombin sofort weggeschwemmt und es kann sich kein zusätzlicher (additional) Thrombus bilden (334).

d) Die Strömungsverlangsamung als Faktor für Fibrinablagerungen

Die zur Strömungsverlangsamung beitragenden mechanischen Faktoren spielen für dieses Ereignis eine entscheidende Rolle. Die Bildung arterieller Abscheidungsthromben wird auch durch allgemeine Strömungsverlangsamung bei Herzinsuffizienz, Bettlägerigkeit, Varikosis, Fettleibigkeit, Niederkunft im Bett, Dehydratation begünstigt (334). In der Peripherie kann lokale Stase durch die verschiedensten Faktoren ausgelöst werden, z.B. kommt es innerhalb von arteriellen Aneurysmen distal einer Gefäßstenosierung oder -obliteration zur lokalen Stase. Ähnlich wirkt sich die Immobilisierung nach Traumen und Operationen aus. In seltenen Fällen, wie etwa bei Polizythämie, ist die Strömungsverlangsamung vor allem auf abnorme Be-

schaffenheit des Blutes zurückzuführen. Physiologisch bewegen sich die zellulären Blutelemente, vor allem die Erythrozyten und Blutplättchen, entsprechend dem Poisseuille'schen Gesetz, in der Achse des Gefäßes und sind von einem langsamer fließenden Plasmamantel umgeben. Die Ordnung der pulsierenden Strömung gesunder Arterien wird normalerweise durch das ständig variierende Zusammenspiel der Faktoren Masse, Reibung und Dehnbarkeit des Gefäßes aufrecht erhalten. Mit der Verlangsamung der Blutströmung treten die Thrombozyten in die Randzone ein und können damit in Kontakt mit der Gefäßwand treten. Gleichzeitig kommt es durch die Strömungsverlangsamung zu einer lokalen Konzentrierung der für den Gerinnungsablauf notwendigen Gerinnungsfaktoren. Sich bildende Abscheidungsthromben werden außerdem vom langsam fließenden Blut nicht wieder losgerissen (177). Studien über die Blutströmung in Röhrensystemen haben ergeben, daß die erwähnten Veränderungen der Randströmung besonders auch an Krümmungen und Schlängelungen oder im Bereich von Kaliberschwankungen auftritt. Hinter Bifurkationen und Stellen mit Kaliberabnahme treten Sogeffekte auf (Venturi-Sog), welche die Proliferation der Intima mit Polsterbildung begünstigen (267, 268). Daraus kann bei allgemeiner Strömungsverlangsamung auf eine allmähliche Ablagerung von Fibrin und Formelementen des Blutes geschlossen werden. Die Bedeutung der erwähnten mechanischen Faktoren wird durch die klinische Beobachtung belegt: Der akute thrombotische Arterienverschluß bei organischen Gefäßerkrankungen entwickelt sich in der Regel auf der Höhe einer vorbestehenden Stenose. Letztere weist häufig auch Auflagerungen von teilweise organisierten Blutgerinnseln auf und stellt daher das intermediäre Stadium in der Entwicklung der obliterierenden Thrombose dar.

Interessante Zusammenhänge bestehen zwischen lokaler Stase im Gefäßsystem und Blutgerinnung (341, 342, 343, 344, 345). Bei lokalisierter intravasaler Blutgerinnung kreist im Blut für kurze Zeitein thrombogener Faktor (thrombosing factor, serum thrombotic accelerator) (142). An Stellen verlangsamter oder aufgehobener Blutströmung vermag er möglicherweise ohne zusätzliche Endothelläsion thrombotische Schübe auszulösen.

Durch gestörte Strömungsverhältnisse im Bereich des menschlichen Kreislaufes kann es zu den verschiedensten Erscheinungen und Krankheitsbildern kommen. Bei Fibrinablagerungen werden bestimmte Organe und Gefäßprovinzen in diesen Organen bevorzugt. Diese Bevorzugung müß mit lokalen hämodynamischen Störungen zusammenhängen, wobei vor allem an Hypozirkulation in dem betreffenden Gebiet zu denken ist (219). So kommt es durch Hypozirkulation und Wirbelbildung (126) zur Hyperkoagulabilität des Blutes.

Daß die Thrombose durch Stase zustandekommt, ist allgemein bekannt. Beispiele sind Thrombusbildung im linken Herzvorhof bei Patienten mit Mitralstenose und in Aneurysmen. Die Ursache der Stase ist immer eine Wirbelbildung (108). Weiterhin lassen Anaesthesie und Infektion die Zahl der zirkulierenden Thrombozyten ansteigen und können somit indirekt zur Gerinnung führen. Bei Hyperkoagulabilität besteht ein starker Anstieg oder eine gesteigerte Aktivität einer der präkoagulativen Substanzen oder ein Abfall im Anstieg bzw. in der Aktivität der antikoagulativen Faktoren (334). Hypozirkulation und Hyperkoagulabilität sind eng miteinander verknüpfte Phänomene (190).

Hyperkoagulabilität kann definiert werden als erhöhte Bereitschaft des strömenden Blutes, Thrombozyten-Fibrinagglomerate auszusondern, wobei Gefäßwanddefekte, seien sie vorbestehend oder durch Hypozirkulation erst induziert, als lokalisierende Faktoren wirken (198). Bei Gestose wird das dynamische, hämostatische Gleichgewicht sehr stark beansprucht; das Gerinnungssystem ist bei Gestose eindeutig zur hyperkoagulabilen Seite verschoben. Die korpuskulären Bestandteile des Blutes sind bei Gestose gegenüber der normalen Schwangerschaft vermehrt, d.h. die Viskosität des Blutes steigt an (198). Hypozirkulation im Kapillarstrom kann auch durch arterielle Hypotension, arterioläre Vasokonstriktion, gleichzeitige Erweiterung aller Kapillaren und Öffnung der Shunts entstehen (137 a, 137 b). Bei manchen Patienten besteht zu gewissen Zeiten eine Bereitschaft zur Hyperkoagulabilität, z.B. bei Karzinom, Herzinfarkt, Arteriosklerose, Herzfehler, post partum und post operativ bei langem Liegen. Bei Hyperkoagulabilität reicht schon die Stase allein zur Thrombusbildung aus (334). Nach JÜRGENS und STEIN (161) kommt es unter bestimmten pathologischen Bedingungen durch Thrombokinasewirkung zur Hyperkoagulabilität. An Bifurkationen, an scharfen Biegungen und Kurven, bei Verschluß von Arterien, bei Wirbelbildungen und Rückfluß (126) kann es zu Strudelbildung kommen. Solche Strudel können sich auch in der Placenta ausbilden (107), was zur Hypozirkulation und Stase des Blutes und damit zur Thrombusbildung und Fibrinablagerung führt (90, 108, 148 b, 152, 293).

Das Wissen um Kreislauffaktoren für die Lebensfähig-keit des placentaren Gewebes ist unerläßlich für eine Annäherung an das Studium der Placentapathologie.

Es ist eine Eigenart des ungewöhnlichen Kreislaufsystems der Placenta, daß isolierte Gefäßstörungen einen pathologischen Prozeß hervorrufen können, der völlig verschieden ist von anderen im menschlichen Körper. Zwei getrennte Gefäßsysteme beherrschen dieses Organ und deshalb besteht eine Doppelfunktion im Aufrechterhalten der Lebensfähigkeit des Gewebes. Lokale Störungen der Zirkulation des mütterlichen Blutes treten in folgenden drei Situationen auf:

1. Bei Verschluß einer Arteriole in der Deciduaplatte (führt zum Infarkt);
2. Bei vorzeitiger Lösung;
3. Bei intervillösen Fibrinablagerungen.

Wenn Arterien und Venen verschlossen sind, tritt logischerweise ein Stillstand der Strömung ein, wobei das Ausmaß der Stase von der Zahl der Gefäßverschlüsse abhängt (62). Im uteroplacentaren Bereich ist das funktionelle Moment der gestörten mütterlichen und sekundär wahrscheinlich auch alterierten fetalen Zirkulation wichtiger für die Placentapathologie als die Ausdehnung der morphologischen Veränderungen (182). Veränderte Kräfte, die das Blut zum intervillösen Spalt bewegen, können dabei auch entscheidend für Kreislaufstörungen im uteroplacentaren Bereich sein. Diese Kräfte sind das arteriovenöse Blutdruckgefälle (116), intermittierende Uteruskontraktionen (317) und der Kapillarpuls der Placentarzotten (nach 317 sehr wichtig). Die Blutleere im intervillösen Kapillarsystem bei Verödungserscheinungen in der Placenta entsteht durch Sphinkterspasmen arterieller Deciduagefäße (333). Sphinkterspasmen in den Placentar-

venen haben nach Ansicht von BARTHOLOMEW (20) den Austritt des fetalen Blutes verhindert, wodurch es zur Anoxie und Nekrose des Chorionepithels, des Zottenstroma und des Kapillarendothels kommt, nachdem SPANNER (307) die Sphinkteren fand. Plötzlich auftretende Venensphinkterspasmen erklären das blitzartige Auftreten von Gestosen und Abruptio placentae (21). Bei Präeklampsie besteht ein geringerer Sphinkterspasmus. Ganz im Gegensatz zu diesen Meinungen steht die Ansicht von ULRICH und HART (326), nach deren Untersuchungen keine Venenklappen existieren. Nach BORELL (42) kann der Stillstand der Blutzufuhr aus den Spiralarterien durch einen Druckanstieg im intervillösen Spalt verursacht werden. Ursache der Sphinkterkontraktion sind evtl. toxische Schwangerschaftsprodukte, nephrogene Stoffe , Hormone oder Abbauprodukte (322). Die von BARTHOLOMEW (20) angeführten Kindsbewegungen konnten bisher nicht geklärt werden. Durch Bluthochdruck der Mutter ist die Leistungsfähigkeit der Placenta erheblich gestört (54). Diese Störung drückt sich in einer verminderten uteroplacentaren Zirkulation aus, was vor allem bei Gestose offenkundig wird. Die schweren, bei Gestose nachzuweisenden Zirkulationsstörungen, sind sehr bedeutsame Komplikationen (97), welche als das ursächliche Kriterium für die Entstehung der verschiedensten Erkrankungen, vor allem der Placentarinfarkte gelten (25, 30, 31, 54, 62, 90, 108, 136, 137 b, 148 b, 190, 198, 208, 217, 243, 244, 298, 302, 340, 353). Allein die Spiralität der Spiralarterien führt schon zur Hypozirkulation und Wirbelbildung (208). Es treten im Bereich der uteroplacentaren Gefäße unregelmäßige, zahlreiche Verzweigungen auf, häufige und extrem starke Gefäßkrümmungen und zahlreiche Überkreuzungen von Arterien und Venen. Die pathogenetische Rolle solcher Gefäßeigentümlichkeiten kann nur eine hämodynamische sein. (115. 116, 243).

Es kommt zur Hypozirkulation. Die chronischen Durchströmungswiderstände, der Druck und Strömungsverlust beim Einstrom des Blutes in das Intervillum, der gestiegene Widerstand auch im Bereich des intervillösen Spaltes (116) können zu einer akuten Stagnation des Blutstromes führen, die zur Stase und damit zur Zirkulationsunterbrechung, deren Folge der Infarkt ist, führen.NOLD (243) vergleicht diese Vorgänge mit akuten thrombotischen Prozessen in varikösen Körpervenen. HUBER (152) zeigt die Verödungen im maternen Gefäßsystem, die zu Fibrinablagerungen und Verklebungen im Intervillum führten. Man kann hier von einer Fibrinthrombose (25) des intervillösen Spaltes sprechen. Fibrin fällt da aus, wo eine genügend schnelle Zirkulation des mütterlichen Blutes nicht mehr möglich ist, wo die vis a tergo fehlt (25, 31).

Die Ätiologie der Schwangerschaftstoxikose wurde von BASTIAANSE und MASTBOOM (22) in der mangelhaft durchbluteten uteroplacentaren Einheit gesucht. Die oben erwähnten Ergebnisse der allgemeinen Rheologie und Mikrozirkulationsforschung sind auf den uteroplacentaren Bereich jederzeit zu übertragen.
Bei der nicht schwangeren Frau ist die Blutversorgung des Uterus relativ gering; während der Schwangerschaft steigt sie an (bis zur 32. SSW), danach tritt ein verhältnismäßiger Abfall ein.

Bei Gestose steigt das Blutvolumen weniger an als bei normalen Schwangerschaften. Die korpuskulären Bestandteile sind bei Gestose gegenüber der normalen Schwangerschaft vermehrt (318).

e) Vasoaktive Substanzen und Ischämie der Placenta

Von vasoaktiven Substanzen in der Placenta bei verschiedenen Spezies berichtete man schon 1893 (SCHMORL, BUMPUS, SUNBY). Verschiedene Forscher berichteten von einer reninähnlichen Substanz in der Placenta der Katze, beim Kaninchen, beim Hund und beim Menschen. Eine große Anzahl von Forschern vermutet, daß die Hypertonie bei Gestose die Folge einer erhöhten Produktion der pressorischen Substanz sei. Eine ischämische Placenta führt bekanntermaßen zur Entwicklung einer Gestose bei schwangeren Hunden und Kaninchen. HODARI (146) hält diese Tatsache für das Ergebnis einer erhöhten Produktion einer pressorischen Substanz. Die Ischämie kann jedoch sicher auch die Plazenta in der Synthese einer niedermolekularen Vasodepressors hindern. Die Durchblutungsinsuffizienz der Placenta bei Gestose wird durch eine pressorische Substanz vertieft (20, 32, 56, 74, 132, 155, 198, 241, 335), die einen Arteriolenspasmus auslösen und unterhalten. Andere, weniger klar definierte Substanzen mit gefäßkonstringierenden Eigenschaften können eine generalisierte Vasokonstriktion hervorrufen (212, 218, 259, 282, 286).

Bis jetzt kann man noch nicht sagen, ob diese Substanzen, wie etwa Serotonin, von den zerstörten Thrombozyten ausgehen, ob sie Teile der Stoffwechselprodukte der Trophoblastpathophysiologie sind, ob es sich um physiologische vasoaktive Substanzen handelt, die eine überschießende Antwort auf einen Fehler im korrespondierenden Inaktivierungsmechanismus geben (50, 140, 274), oder ob es sich um eine Hypersensibilität der Effektoreinheiten handelt (1, 64, 65, 315).

Die Definition der wahren Bedeutung einer jeden dieser Möglichkeiten ist besonders schwierig, da die Vasokonstriktion durch eine innige Verflechtung aller dieser Faktoren zustandekommen könnte. Weiterhin wird, wenn einmal der Status einer generellen Vasokonstriktion erreicht ist, wodurch auch immer er verursacht würde, sogar wenn deutliche Zeichen klinischer Art fehlen, das Nieren-Nebennieren-System mit seinen eigenen autoregulatorischen Funktionen ins Spiel kommen, wodurch die wechselseitigen Beziehungen noch komplizierter werden (186, 209, 332, 337). MORRIS (233 und ZEEK (371) sind der Ansicht, daß die Freisetzung der pressorischen Substanz durch Ischämie erfolgt (ebenso 8, 241 , 254). BERGER (33) hat experimentell eine direkte Placentarischämie beim Kaninchen in Verbindung mit der Freisetzung einer pressorischen Substanz im mütterlichen Kreislauf hervorgerufen, die zur Gestose führte. BROWN, VEALL und MORRIS (55) entdeckten, daß der Blutdurchfluß bei Gestose und essentieller Hypertonie nur noch 1/3 des Normalwertes beträgt. BROWN, VEALL (55), DIXON (86, 87a), MORRIS und OSBORNE (232) zeigten, daß der Kreislauf im intervillösen Spalt bei Gestose stark reduziert wird. Auch SATO (277) sieht den Hauptgrund für den Blutdruckanstieg bei Gestose in der Gefäßkontraktion.

Ischämie und Anoxie können deshalb ein gemeinsamer Faktor sein, der unter den verschiedensten Bedingungen vorhanden ist, bei denen Gebiete exzessiver Fibrinablagerungen auftreten. Auch bei der Übertragung sind die histologischen Veränderungen der Placenta in einer leichten placentaren Ischämie zu suchen (110 a). BASTIAANSE (22, 23) und BERGER (32) glaubten auf

Grund ihrer experimentellen Untersuchungen, daß die placentare Ischämie mehr als die uterine Ischämie die Ursache von Hypertonie und Gestose seien. Neben diesen genannten Autoren haben BROWNE,McCLURE und VEALL (52) bei Gestose eine Placentaischämie gefunden. Infolgedessen kommt es in den subintimalen Lagen der Spiralarterien zur Ansammlung von Fett und in den periarteriolären Gebieten zur Ablagerungen von Mukopolysacchariden. Diese Erscheinungen ergeben zusammen mit den generalisierten Gefäßspasmen bei Gestose die Veränderungen im placentaren Kreislauf. Als Ergebnis der Ischämie treten degenerative Erscheinungen in der Placenta auf, die durch Anhäufung von Triglyzeriden gekennzeichnet sind.

Es kann sein, daß nekrotische Placentazellen die Faktoren für die Fibrinablagerungen im Intervillum freisetzen. Man kann annehmen, daß es durch die Freisetzung dieser Substanzen zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung kommt und zu den charakteristischer Veränderungen bei Gestose in der Leber, in den Nieren und im Gehirn.

Die placentare Ischämie gibt uns auch eine Erklärung für die Wochenbettgestose. Wenn ein Fragment der Placenta im Uterus zurückbleibt, wird die Sauerstoffversorgung dieses Teiles durch die Wochenbettinvolution des Uterus herabgesetzt (32). Vorausgesetzt, dieses Placentastück ist vital, kann es eine pressorische Substanz hervorbringen, die wiederum zur Hypertonie führt. Eine sehr bedeutende Rolle spielt die placentare Ischämie für die Entstehung der Placentarinfarkte. WIGGLESWORTH (350) behauptet, daß jedem Infarkt eine Plazentaischämie vorausgeht. (Weitere Ausführungen siehe unten.)

f) Die Entstehung von Placentarinfarkten

Die angeblichen Ursachen der Placentarinfarkte sind mannigfaltig: BRACHET (47) meinte 1823, ROGERS (271) 1958, daß die Ursache entzündlich sei und als Placentitis bezeichnet werden sollte. TALBOT (314) schloß 1921 daraus, daß die Infarkte das Ergebnis einer hämatogenen Infektion der uterinen Blutgefäße seien und das Zeichen für Bakterien im Blutstrom. Trotz dieser häufig verteidigten Ansicht glaubten andere (166, 327), daß die Entzündungstheorie falsch sei und nahmen an, daß die Infarkte das Ergebnis organisierter Hämorrhagien seien. Wieder andere hielten sie für das Ergebnis von fettiger Degeneration (15), für eine Zirrhose der Placenta (139), für ein sekundäres Ereignis im Gefolge einer Endometritis (330) oder glaubten an einen thrombotischen Ursprung. 1884 schrieb ACKERMANN (2), die Placentarinfarkte einer Periarteriitis zu und später einer Endarteriitis. Seine Auffassung wurde von vielen geteilt (69, 103, 185, 346, 355). Seine Theorie blieb bestehen, bis YOUNG (368) 1914 fand, daß die Infarkte mit einer Störung in der mütterlichen Blutversorgung zusammenhängen müßten. EDEN (92) meinte 1896, daß die Placenta ein hinfälliges Organ sei und glaubte, daß es sich bei den Infarkten um überalterte Strukturen handle; seine Vermutung wurde von 138 und 231 gestützt. SHANKLIN (290) war nicht der Meinung, daß es sich bei den Infarkten um einen Alterungsprozeß handle. CLEMENZ (68) stellte vier ursächliche Theorien für die Placentarinfarkte auf, die folgendermaßen lauten:

1. Strukturveränderungen der Zottengefäße;
2. Entzündung der Placenta;
3. Veränderungen der Decidua und ihrer Gefäße;
4. Koagulation des intervillösen Blutes auf einem degenerativen Synzytium.

Die Ätiologie der Placentarinfarkte ist nach wie vor sehr umstritten. Viele Autoren sehen die primäre Noxe bei einem Placentarinfarkt in einer Störung der intervillösen Zirkulation bzw. in einer funktionellen und morphologischen Alteration oder Obstruktion der mütterlichen decidualen Gefäße (48, 62, 90, 97, 152, 183, 184, 206, 335, 371). Es ist deshalb anzunehmen, daß diese Störungen ganz allgemein eine zentrale Stellung bei der Genese des Placentarinsuffizienzsyndroms einnehmen. Durch die Untersuchungen mit radioaktivem Natrium 24 konnte bei zahlreichen zur placentaren Insuffizienz disponierenden Zuständen, wie Gestose und Hypertonie (52, 72), Übertragung (183), verlängerte Geburtsdauer (160) eine eindeutige Verminderung der Zirkulation im intervillösen Raum nachgewiesen werden. Dabei scheint die Reservekapazität des intervillösen Blutstromes bis zu 50 % zu betragen, d.h. Einschränkungen des intervillösen Minutenvolumens bis zu dieser Größenordnung sind mit dem Überleben des Fötus vereinbar (183). Die Veränderung der decidualen Gefäße wurde oben genau beschrieben (Intima- und Mediahyperplasie, fibrinoide Nekrose, Arteriitis, Thrombozytenauflagerungen) (62, 87 a, 195, 204, 205, 340, 368, 369). Es bestehen kaum noch Zweifel, vor allem nach den oben erörterten hämodynamischen Überlegungen, daß dem akuten Infarkt eine Blutstagnation vorausgeht

bzw. zugrundeliegt. Nach STEIGRAD (311) treten Infarkte durch atheromatöse Veränderungen der Deciduagefäße auf. NOLD (243) widerlegt diese Ansicht, weil die Infarkte auf einen Cotyledo beschränkt sind. Damit ist die Bedeutung atheromatöser Prozesse in einem Teil der Decidua für einen Infarkt innerhalb der Placenta widerlegt. Einzelne obturierte Gefäße können nie einen abgegrenzten, auf einen Cotyledo beschränkten Infarkt bewirken (243). FRANKEN (112), GROSSER (131), RUNGE und HARTMANN (275) konnten nachweisen, daß bei Verlegung auch mehrer Deciduagefäße der intervillöse Spalt noch genügend mit Blut durchströmt wird, so daß auf diesem Wege nekrotische Prozesse wohl nur für den Rand der Placenta in Betracht kommen.

Die deciduale Theorie kann nicht mit der Tatsache in Einklang gebracht werden, daß es sich bei hämorrhagischen Infarkten meist um lokalisierte und vielfach nicht sehr große Befunde handelt (322, 323). Eine andere Auffassung über die Infarktentstehung geben uns BARTHOLOMEW(17), ESSBACH (97), STEIGRAD (311), THOMSEN (322) und ZEEK (372), wenn sie schreiben, daß die Placentarinfarkte durch Zirkulationsstörungen im fetalen Bereich entstehen und das Intervillum erst in zweiter Linie betroffen wird. BARTHOLOMEW (17) glaubt, daß echte Infarkte in Verbindung mit fetalen Gefäßspasmen stehen, was zu Zottenausdehnung, Verengung des Intervillums und darauffolgender Thrombose und Nekrose führt. Infarktartige Bezirke können sich auch durch thrombotische Abscheidungen, die als Folge von Venenthrombose im Bereich der Deciduaplatte im intervillösen Spalt oder durch Thrombosierung im Randsinusbereich auftreten. Im Intervillum sollen Fibrinbröckel aus den Spiralarterien die örtliche Thrombosierung induzieren.

HÖRMANN (148 b) glaubt, daß die nach einer Spasmolyse auftretende Infarzierung des deciduaarteriellen Einstromgebietes zur akuten Blutdruckerhöhung in den versorgenden Arterien zur Blutstromverlangsamung und geradezu zwangsläufig auch zur Thrombose führt. Die Polin SMOLENSKA (301) vertritt in jüngster Zeit den Standpunkt, daß eine reichliche Ansammlung von Fibrinmassen im intervillösen Kapillarsystem durch Druck eine Obliteration der Zottenkapillaren mit konsekutiver Nekrose im Sinne eines Infarktes verursachen könnte.

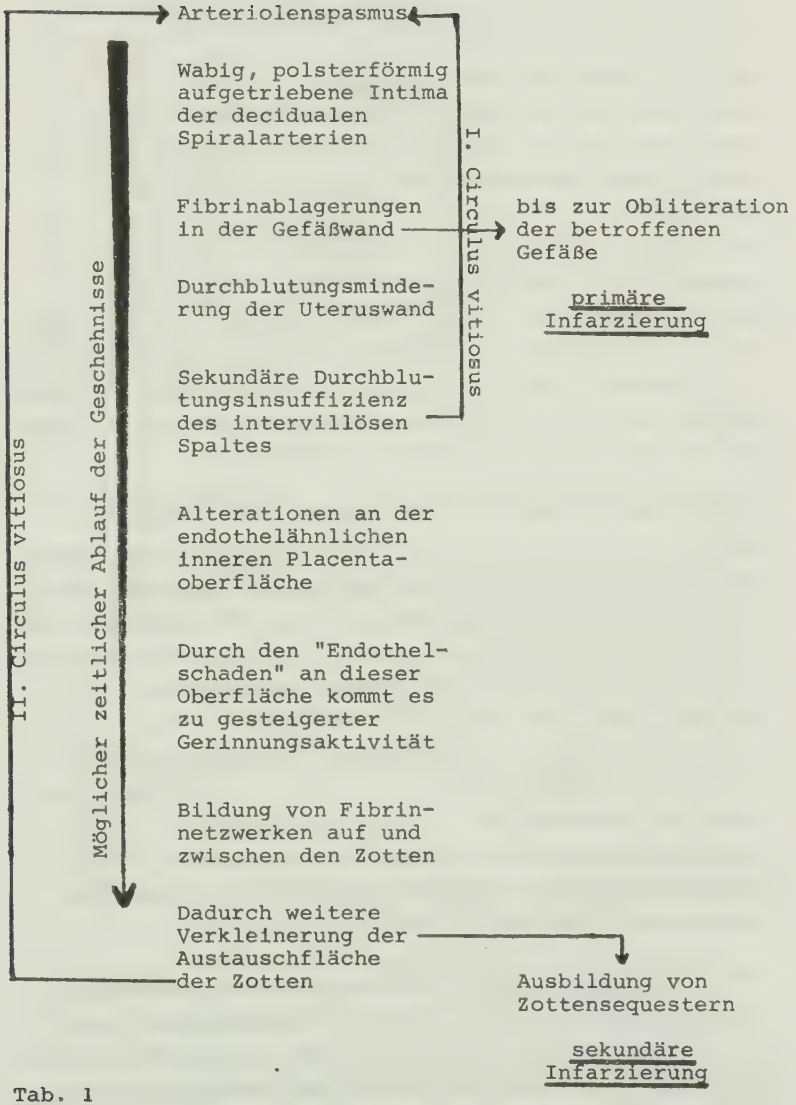
Wiederholt diskutiert wurde die Abstammung des Blutes in den Infarkten. Es könnte sich um mütterliches, fetales oder um Mischblut handeln. Viele Autoren glauben an die mütterliche Herkunft. Sie sagen, der Thrombus bilde sich um einen Herd von degenerierten Trophoblasten (240, 241, 311, 322, 323). Bei Blutgruppeninkompatibilität fand man die Blutgruppe der Mutter im Infarkt. Es kann sich aber auch um Mischblut (107, 158) handeln. Beide Ansichten sind nach FOX (107) richtig; die Thromben, die in Verbindung mit der Basalplatte stehen, stammen vom mütterlichen Blut, die Thromben in der zentralen Zone zwischen Basal- und Chorionplatte werden z.T. durch fetales Blut, das durch einen Trophoblastdefekt eindringt, gebildet. Das Fibrin stammt aus drei Quellen:

1. Aus dem Trophoblasten oder Deciduagewebe durch Sekretion oder Degeneration,
2. Aus dem fetalen Mesoderm, d.h. aus dem Zottenstroma,
3. Aus mütterlichem Gewebe.

Als Alterserscheinung wird der Plazentarinfarkt von WILLIAMS (355), STEIGRAD (311) und THOMSEN (322) bezeichnet. Sie glauben, daß die senile Degeneration des Trophoblasten, der die Zotten bedeckt, zur perivillösen Fibrinablagerung führt. Dagegen spricht aber, daß es auch ohne Trophoblastdegeneration ausgedehnte Fibrinablagerungen gibt (107). Vielmehr könnten diese Gebiete der Fibrinplaques Gebiete der Stase des mütterlichen Blutes im Intervillum kennzeichnen.

Im Gegensatz zu THOMSEN (322) und BARTHOLOMEW (17) vertreten die meisten modernen Untersucher jetzt die Meinung, daß nicht die Stase mit Stauung im fetalen Kreislauf als Ursache für das Entstehen eines Infarktes zu betrachten sei, sondern daß die Pathogenese in der Unterbrechung der Zufuhr des mütterlichen Blutes zum intervillösen Raum gesucht werden müsse. Somit ist der Placentarinfarkt dann auch pathogenetisch völlig mit Infarkten in anderen Organen zu vergleichen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß durch die parallele Untersuchung von arteriolären Gefäßen der Uteruswand, unmittelbar bevor sie die Basalplatte durchdringen, und von Teilen der anliegenden Placenta morphologische Kriterien der Durchblutungsinsuffizienz ergeben (198). Es kommt zur Durchblutungsinsuffizienz des intervillösen Kapillarspaltes bis zur segmentalen uteroplacentaren Ischämie, die ihrerseits humorale pressorische Substanzen freisetzt (Tab. 1). Die uteroplacentare Durchblutungsinsuffizienz unterhält Mikrozirkulation im intervillösen Spalt. Die auftretende Prästase bedeutet Erythrozyten- und Thrombozytenkonglomeration und führt zu plasmatischer Hyperkoagulabilität, die durch Thromboplastinspuren aus geschädigtem Placentagewebe weiter gefördert wird. Submikroskopische Syncytiotrophoblastschäden, die durch Hypozirkulation und Acidose entstehen, sind der lokalisierende Faktor für die Fibrinablagerungen.



Tab. 1

(Nach LUDWIG, 198)

g) Sonstige Ursachen von Fibrinablagerungen

Bei den Placentarinfarkten handelt es sich weder um eine Folge der Zottenischämie noch um eine Alterserscheinung. Sie sind vielmehr das Zeichen einer immunologischen Reaktion im Zottengewebe (109). Bei Gestose steigt die Anzahl der Fibrinablagerungen, weil im Serum Antitrophoblastantikörper auftreten, wie man überhaupt bei Gestosepatienten einen höheren Antikörperspiegel fand (109). Neben der oben diskutierten Hypozirkulation treten Stimulantien für die Blutgerinnung, z.B. Acidose, Hämolyse, hoher Gerinnungsfaktorenspiegel, bakterielle Toxine und Oberflächenfaktoren als Faktoren für die Gerinnung auf (137 a, 137 b).

Die Bedeutung des Gerinnungssystems für die ersten Stufen der Thrombokinese ist nicht so sehr außer Frage gestellt als die Rolle der Thrombozyten. Von BARTH (16) wurde die Entwicklung eines Thrombus unter dem Einfluß von gesteigerter Aktivität der plasmatischen Gerinnungsfaktoren aufgezeigt. Zuerst muß Hyperkoagulabilität, sekundär Blutstase auftreten. Bei entzündlichen Arterienerkrankungen werden die innersten Wandschichten durch exsudative Vorgänge verändert. Es stellt sich eine Durchlässigkeitsstörung der Blutgewebeschranke ein, die zu überschüssigen Fibrinablagerungen an der Innenfläche führt und die Voraussetzung für die Entstehung einer endovasalen Thrombose schafft (264).

Die Geschwindigkeit der Fibrinbildung ist im wesentlichen eine Funktion der Thrombinkonzentration. Die intravasale Blutgerinnung wird daher vor allem durch die langsame Thrombinbildung im strömenden Blut und die rasche Entfernung von Thrombin aus dem Blutstrom verhindert.

Im placentaren Bereich beziehen einige Forscher die Fibrinablagerungen auf die verminderte antikoagulative Aktivität des Syncytiums (214). Die häufig auftretenden Einengungen von Spiralarterien (s.o.) führen in ihrem Versorgungsbereich zu einem verschmälerten Trophoblasten. Das fetale Zottenstroma liegt frei. An diesen Stellen lagert sich sekundär appositionell Fibrin an. An den sekundären Fibrindepositionen entlang der Trophoblastdefekte ist eine gesteigerte Oberflächenaktivität mit nachfolgend vermehrtem Umsatz von Gerinnungsfaktoren aus dem maternen Blut des intervillösen Spaltes entstanden (198).

III. Physiologische Fibrinablagerungen in der Placenta

Schon sehr häufig wurden die entwicklungsmäßigen Veränderungen der Placenta während der 9 Monate, in denen sie im Uterus ist, als beschleunigter Alterungsprozeß eines Organs mit kurzer Lebensspanne betrachtet (17, 18, 19, 20, 21, 92, 114, 319, 320, 355, 368, 369).

a) Fibrin als Zeichen eines Alterungsprozesses der Placenta

Diese Autoren fanden Zottenfibrosen, Fibrinablagerungen, Infarkte, Verringerung der Langhans-Zellschicht und eine Endarteriitis (59). Die Fibrinablagerungen nehmen vom 2. - 8. SSM zu und verringern sich am Ende der Schwangerschaft wieder (111); nach BENIRSCHKE (30) steigt die fibrinoide Veränderung der Placenta bis zum Ende der Schwangerschaft unablässig an, wobei die Quantität der Fibrinablagerungen ohne Zweifel in Beziehung zur

Funktion der Placenta steht (60). Perivillöse Fibrinablagerungen treten bei unkomplizierter Schwangerschaft im Vergleich zu Gestosefällen seltener auf. Sie nehmen aber bei normalen Placenten bis zum Termin stark zu, bei verlängerten Schwangerschaften und bei Übertragung kommt es kaum noch zu einer Zunahme der Fibrinablagerungen (108).

Nach der Implantation unterscheidet man am Trophoblasten einen zellulären Anteil (Cytotrophoblast) und einen syncytialen Anteil (Syncytiotrophoblast). An den Zotten besteht der Cytotrophoblast aus einer Schicht Langhanszellen auf einer Basalmembran, die das Bindegewebe der Zotten von seiner Choriondecke trennt. Zur Basis der Placenta hin sind die Langhanszellen zu Zellsäulen organisiert; diese Zellsäulen ruhen auf der mütterlichen Decidua. Die Säulen stellen mit ihrem Syncytium die Stammzotten dar (82). Das Syncytium trennt dadurch, daß es auf den Zotten liegt, die Langhanszellen vom mütterlichen Blut.

In manchen Zotten hängen an den Mikrovilli fibrilläre Strukturen, die ähnlich den Strukturen sind, aus welchen sich die Fibrinknoten (Klumpen) zusammensetzen, die man häufig in den basalen Teilen des intervillösen Spaltes findet.

b) Fibrin als Placentabarriere

Die Beschaffenheit der Placentabarriere ist von großem Interesse, da sie das mütterliche und fetale Blut voneinander trennt. Die Dicke und Anzahl der Zelllagen der Placentabarriere gelten als Kontrollfaktoren für die Transmission (82).

In einer Arbeit von KIRBY (164) wurden die fibrinoiden Barrieren der Placenta als signifikante Faktoren für die Placentaimmunologie hingestellt, besonders als mögliche Barriere für die Übertragung von Antigenen in die Placenta. Die Antigenbarriere aus Fibrinoid kommt allgemein bei Säugetieren vor (14, 164). Fibrinoidähnliche zelluläre Barrieren wurden bei Rattenplacenten in der Deciduakapsel (58) und zwischen Decidua und fetalen Riesenzellen gefunden (279), wie auch in der Verbindungszone bei Meerschweinchen (365). WYNN (367) glaubt, daß das Fibrinoid eher ein sekundärer Effekt der gegenseitigen Beeinflussung von Trophoblast und Endometrium ist, als daß es sich um einen primären Faktor im immunologischen Schutz der Placenta handle. Da Fibrinoid in Gebieten engster Annäherung von Chorion und Endometrium oft fehlt, treten Zweifel an der Rolle des Fibrinoids als Antigenbarriere auf; es könnte eher das Zeichen für die Anfälligkeit des Trophoblasten und die Reaktion des Endometriums sein.

Ob die extrazelluläre Barriere die Ursache oder Wirkung einer immunologischen Reaktion der Placenta ist, bleibt weiterhin eine strittige Frage. In der reifen Placenta könnte die Lebensfähigkeit der immunologisch zuständigen mütterlichen und fetalen Zellen von der physikalischen Trennung der beiden Gewebe durch das Fibrinoid oder durch die Reaktionsfähigkeit des Trophoblasten bestimmt sein, die eine lebende Pufferzone schafft (366, 367).

BARDAWIL und TOY (14) sowie KIRBY (164) bezeichneten dieses Gebiet,in dem fetales und mütterliches Gewebe durch Fibrinoid getrennt wurde, als immunologisches

Niemandsland. KIRBY (164) schrieb dem Fibrinoid weiterhin noch eine entscheidende Rolle als mechanischer Schutz für die Passage von Antigenen zu.

c) Fibrin als Stabilisator der Placentafunktion

HÖRMANN (148 a) sieht im intervillösen Fibrinoid das vom Trophoblasten als Folge der abschnittsweisen Strömungsverlangsamung abgegeben werden soll, eine wichtige Voraussetzung zur Stabilisierung des mütterlichen Zwischenzottenkreislaufes. Die Erhaltung des Trophoblasten in seiner ursprünglich organisierten Zottenform scheint von Fibrinoidablagerungen in den extravillösen Cytotrophoblastmassen abzuhängen (11). In den Randbezirken und in einzelnen Mittelabschnitten kann es durch die Fibrinablagerungen zur fakultativen Versteifung des Mutterkuchens kommen (25). Zusammenfassend ist allen bisherigen Arbeiten gemeinsam, daß Fibrinabscheidungen auch in normalen Placenten gefunden werden. Sie sind äußerst variabel hinsichtlich ihrer Form wie ihrer Ausdehnung. Formale und kausale Genese werden unterschiedlich interpretiert.

d) Die Entstehungstheorie der physiologischen Fibrinablagerungen in der menschlichen Placenta

Die klassischen Theorien der Entstehung des placentaren Fibrins besagen, daß die intervillösen Fibrinablagerungen das Ergebnis einer mütterlichen und fetalen Blutgerinnung an der Oberfläche zugrunde gegangener Syncytien sind. HUBER (152), NESBITT (241), PAINE (254), MARAIS (206), GREENHILL (129), GROSSER (131) und WISLOCKI (357) bezeichnen das Fibrinoid als Sekretionsprodukt des Trophoblasten oder als Ergebnis eines induktiven Geschehens verschiedener Einflüsse der Syncytiotrophoblastzellen.

BOE (37) behauptet, daß es sich bei Fibrinoid um umgewandeltes fetales Gewebe handelt. NAGY (239) hält den Langhansstreifen für zu Fibrinoid umgebildetes Kollagen aus dem Chorionbindegewebe.

Es gibt zwei Hauptquellen des Fibrinoids: von der fetalen Seite aus ist dies der Trophoblast, von der mütterlichen Seite her das degenerierte materne Gewebe (131).

WILKIN (352), WILLIAMS (355), STEIGRAD (311), THOMSEN (322,323), BADARAU (11), STANEK (310) und WISLOCKI (357) glauben, daß es sich bei den Fibrinablagerungen um eine Alterserscheinung der Placenta handelt, wobei die perivillösen Fibrinablagerungen durch die senile Degeneration der Trophoblastdecke der Zotten entstehen und jenach Alter zunehmen (373).

Der syncytiale Trophoblast fungiert als Endotheloberfläche, so daß es bei seiner Schädigung zu einer Thrombusbildung kommen kann; gegen diese Theorie spricht aber, daß ausgedehnte perivillöse Fibrinablagerungen auch dort erfolgen, wo keine Degeneration zu erkennen ist (107).

Lichtmikroskopische, elektronenmikroskopische sowie immuno-histochemische Untersuchungen der normalen menschlichen Placenta haben gezeigt, daß die Ablagerungen auf dem Syncytium der Zotten und auf der Chorionplatte ebenso wie die Ablagerungen auf der Basalplatte gegen den intervillösen Spalt alte Thromben des mütterlichen Blutes sind (229, 230 a, 230 b, 230 c, 230 d). Die Thromben sind Thrombozytenthromben, die sekundären Veränderungen mit Auflagerung von Fibrin unterliegen. Die Thromben verändern sich schrittweise in ein Material, das man als gealtertes Fibrin bezeichnen könnte (229).

Bei dem fibrinoiden Material handelt es sich um präzipitiertes Fibrinogen, weil die Farbreaktionen häufig auch für Fibrinogen positiv sind (230 a). Die interzellulären Ablagerungen im Bereich des Intervillums, der Zellinseln und Säulen und der lokalisierten Thrombosen im intervillösen Spalt (372) leiten sich vom maternen Blut und von den Zellen des Gewebes ab (230 b, 230 c, 230 d).

Die Ablagerungen können einen Abwehrmechanismus widerspiegeln (14), sie können durch Kreislaufträgheit unter der Chorionplatte zustandekommen (352) oder durch lokale Phänomene (30). Viele Autoren glauben, daß die fibrinoide Nekrose ein Ersatz der Zotten durch Fibrin ist, das entweder vom mütterlichen Blut im intervillösen Spalt (214, 349) oder von fetalem Blut in den Zottenkapillaren gebildet wird (95, 169).

Fibrinklumpen im intervillösen Raum könnten mit fetalen Thromben und Extravasaten in Verbindung stehen. Die Extravasation scheint durch Beobachtung von Thrombozytenthromben mit kernhaltigen, also fetalen, roten Blutkörperchen bewiesen zu sein. Die Fibrinablagerungen in der Verbindungszone leiten sich von maternen Gerinnungsfaktoren ab, da sie weit von fetalen Gefäßen entfernt liegen (82, 90).

Aufgrund polarisationsoptischer Untersuchungen glaubt man, daß bei der Entstehung des placentaren Fibrins richtende Kräfte, wie z.B. beim Langhans'schen Fibrinoid der Blutdruck im intervillösen Spalt, eine Rolle spielen, ohne daß man bisher den Grund für die Gerinnungsauslösung ausfindig machen konnte. Auch die Geschwindigkeit des ablaufenden Gerinnungsvorganges könnte Einfluß auf die Stärke der Anisotropie des gebildeten Fibrins haben;

die Gerinnsel bilden sich um so besser aus, je-langsamer der Gerinnungsvorgang abläuft (284). Die neuesten rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen (199 c) zeigen besonders deutlich die fädige Struktur des placentaren Fibrins, die offenbar durch die Apposition einzelner Fibrinlamellen zustandekommt. Sie gleicht der Struktur von Thrombusfibrin, wie FROST (120) es bei arteriellen Verschlußkrankheiten mit derselben Technik als erster gezeigt hat. EDEN (92) und WILLIAMS (355) fanden ähnlich wie ACKERMANN (2), daß die Okklusion der großen Gefäße zu einer Ischämie führt, in deren Folge es zu Infarktbildung dund Fibrinablagerung auch in der normalen Placenta kommt. Endzotten stehen häufig untereinander durch derartige Fibrinauflagerung in Verbindung. Diese Verbindungen treten nur innerhalb eines Cotyledon auf und sind an Stellen, wo Kernakkumulationen an die syncytiokapilläre Membran grenzen, ausgebildet (116, 148 b). Das Appositionswachstum der Fibrinfaserbrücken im maternen und fetalen Bereich setzt jedoch Strömung voraus. Sie sind das Ergebnis postpartaler und postmortaler Ausfällung (199 c). In der Placenta von ungestört verlaufenden Schwangerschaften ist im Gegensatz zum Befund bei Gestoseplacenten nur an wenigen Stellen Fibrin nachzuweisen. Die Verankerung der Fibrinbrücken an der Zotte setzt eine veränderte Oberflächenbeschaffenheit des Syncytiotrophoblasten voraus (199 c). Auch die Innenvernetzungen fetaler Zottengefäße durch Fibrin sind in der gesunden reifen Placenta ein seltener Befund. Er beansprucht jedoch besonderes Interesse,seit BOYD (46) bzw. BLEYL (36) die Aufmerksamkeit auf das Vorkommen fetaler, intrauterin erworbener, disseminierter intravasaler Gerinnung (fetale Mikrothrombose) gelenkt hat.

e) Die Lokalisation der placentaren physiologischen Fibrinablagerungen

Im anatomischen Bau der Placenta spielt sowohl für junge als auch für ältere Stadien das Fibrin eine große Rolle. In Einschätzung der biologischen Bedeutung des Fibrins an Stellen fetomaternen Zellkontaktes verdient die Verteilung dieses Materials in der Placenta größte Beachtung. In der Placenta scheinen eine Lage Fibrinoid, eine Zone von degeneriertem Trophoblasten und Decidua oder beides das mütterliche und fetale Gewebe voneinander zu trennen. BULMER und DIXON (58) beschrieben eine Fibrinoidkapsel. SCHIEBLER und KNOOP (279) entdeckten zwischen der Decidua und fetalen Riesenzellen eine feine fibrilläre oder amorphe Substanz. DAVIES und DEMPSEY (80) beschrieben ein ähnliches Material und WYNN (366, 367) eine fibrinoide Nekrose eines oder beider Gewebe in Gebieten engster Berührung der fetomaternalen Gewebe.

In speziellen Gebieten, die mehr oder weniger in allen Placenten auftreten und anzutreffen sind, wird die hämochoriale Barriere durch Fibrinablagerungen an der Zottenoberfläche und auf dem Syncytium (229) modifiziert. Solche Ablagerungen in allen Teilen der Placenta, speziell in der Verbindungszone, werden Langhans-, Nitabuch- und Rohr'scher Streifen genannt (82). Der Syncytiotrophoblast scheint an keiner Stelle unterbrochen zu sein (199 c). Vereinzelt sind Fibrinfaserbrücken zwischen benachbarten Zotten festzustellen. Zwei dichte Lagen, nämlich der Rohr'sche Fibrinoidstreifen nahe dem Intervillum und der Nitabuch'sche Streifen an der vom Intervillum abgewandten Seite,

begrenzen die Basalplatte von beiden Seiten her. Der Nitabuch'sche Streifen, die Lage zwischen fetalen und mütterlichen zellulären Elementen in der Basalplatte wurden als Zone der Demarkation, bestehend aus präzipitierten mütterlichen Plasmaproteinen und zellulären Trümmern beschrieben (230 b). Die interzellulären Ablagerungen der Zellinseln, die Zellsäulen des Cytotrophoblasten und die Cytotrophoblastmuschel haben viel mit dem Nitabuch'schen Streifen, der an der Verbindungszone zwischen Muschel und Decidua liegt, gemeinsam. Er steht nicht in unmittelbarem Kontakt mit dem intervillösen Spalt und hat deshalb keinen thrombogenen Ursprung (230 a). Trotzdem sind die Farbreaktionen für Fibrin in allen Bereichen des Nitabuch'schen Streifens in jedem Alter der Placenta positiv.

Auch die großen intervillösen Ablagerungen und die Langhans-Schicht, vor allem in der reifen Placenta gefunden, haben eine positive Fibrinreaktion. Die großen intervillösen Ablagerungen,besonders bei reifen Placenten gefunden (199 c), enthielten eine beträchtliche Menge Fibrin, Fibrinogen und deren Derivate. Gelegentlich fand sich auch Fibrin im Cytoplasma (230 c) der Trophoblastzellen, die unterhalb der intervillösen Ablagerungen lagen. Das kann ein Zeichen eines Zellschadens sein und stimmt mit elektronenmikroskopischen Ergebnissen intrazellulären Fibrins an diesen Stellen überein (229). Dort, wo Fibrin alle Zotten bedeckt, wird der placentare Stoffaustausch stark verringert (198, 367).

Unterhalb der Tertiärzottenkuppen sind großfaserige Fibrinbrücken maternen Ursprungs verankert. Manchmal trifft man auch auf zarte fetale Fibringerüste innerhalb

der Zottensinus. Amorphes Fibrinoid konnte auch rasterelektronenmikroskopisch nicht nachgewiesen werden. Auf der Chorionplatte erstrecken sich Ablagerungen, die schließlich eine kontinuierliche Schicht gegen die maternen Bluträume bilden, die sog. Langhans-Schicht (229). Der Langhans-Streifen ist unterhalb der Mitte der Chorionplatte am besten ausgebildet. Es treten in diesem Bereich oft herdförmige Verdickungen auf, die man mit alten Placentahämatomen und weißen Nekrosen verwechseln könnte. Es handelt sich jedoch nur um eine lokale Verdickung des subchorialen Langhans-Streifens. Diese Verdickungen werden auch Pseudoinfarkte genannt (322).

Während also die einen Fibrinablagerungen zwischen den Zellen der Cytotrophoblastmuscheln und in der Verbindungszone zwischen Trophoblast und Decidua (Nitabuch) aus einer Mischung von Plasmafibrinogen, "aged" Fibrin, deren Derivaten (230 c) und einem Sekretionsprodukt der Cytotrophoblastzellen bestehen, sind die anderen Ablagerungen thrombogenen Ursprungs, was durch licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen bestätigt wurde (230 c) (Zottensyncytium-, Chorionplattenfibrin, Rohr'scher Streifen). Dieser steht in Beziehung zur Basalplatte, deren Boden durch die Fibrinablagerungen verdickt ist (90).

Der Nitabuch'sche Streifen besteht aus Zelltrümmern, Fibrin und granulären Massen, die altes Fibrin oder präzipitiertes Fibrinogen darstellen. Die Fibrinablagerungen in der Placenta scheinen also an verschiedenen Orten verschiedenen Ursprungs zu sein, je nach Lokalisation und zellulären Beziehungen (230 d).

In den basalen Teilen des intervillösen Spaltes liegt das Fibrin oft klumpenförmig. Diese Fibrinklumpen

hängen manchmal an den Zotten. Portionen dieser Klumpen treten oft in das Syncytium ein, verdrängen es vollständig und nehmen ihm dadurch die Eigenschaft als Zottenoberfläche. An diesen Stellen kommt das Fibrin direkt mit den Langhanszellen in Verbindung oder verdrängt diese sogar und berührt die Basalmembran der Zotten. Oft sind die fetalen Gefäße, die unter derartigen Stellen liegen, ausgedehnt und enthalten rote Blutzellen und Thrombozytenthromben (82).

Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten, daß der intervillöse Spalt mit Fibrinnetzen, die materne Erythrocyten einschließen, angefüllt ist. Die Oberfläche einiger Chorionzotten ist von einem relativ dichten Fibrinnetzwerk bedeckt, wo Fibrinbrücken und Gewebe, die den intervillösen Spalt überbrücken, ansetzen (199 a).

Die Lokalisation der physiologischen Fibrinablagerungen in der Placenta kann also wie folgt zusammengefaßt werden:

1. Subchorial (Langhans-Schicht)
2. An der basalen Grenze des intervillösen Spaltes (Rohr'scher Streifen)
3. An der zona spongiosa der Decidua (Nitabuch'scher Streifen)
4. Knoten zwischen den Zotten und an den Placentarsepten
5. Perivillös, gewöhnlich am Rand der Placenta (340)

als Gefäßläsion bei 20 % der Termingeburten (350).

IV. Die Bedeutung der disseminierten intravasalen Gerinnung für die Placentaphysiologie

a) Gerinnungs- und Gerinnungsfaktorenspiegelveränderungen in der normalen und pathologischen Schwangerschaft

Bei normaler Schwangerschaft steigt das Placentafibrinogen von 350 auf ca. 550 mg an. Bei Gestose werden nach TEN BERGE (317) die Fibrinogenwerte nicht erhöht. VARA (328) fand bei 34 Normalgebärenden den in der Regel ansteigenden Fibrinogengehalt bei der Geburt nicht erhöht. Bei Gestosepatienten und auch bei 19 Patienten mit vorzeitiger Placentalösung fand er einen Abfall des Fibrinogengehaltes während und nach der Schwangerschaft. Keine Erhöhung des Fibrinogens bei Gestose gegenüber der normalen Schwangerschaft, aber einen Anstieg des Kryofibrinogens, eines frühen Abbauproduktes des Fibrinogens, fanden 336 a, 336 b, 13 und 27.

Eine Gruppe von Syndromen treten in der Spätschwangerschaft auf, die sich auf eine erhöhte Blutgerinnungsbereitschaft während dieser Zeit zu beziehen scheinen. Es ist bekannt, daß die Blutkortisonkonzentration in der Spätschwangerschaft hoch ist, was mit einem hohen Fibrinogenspiegel in Verbindung steht (213). Je höher der Fibrinogenspiegel, desto empfänglicher ist das Blut für eine intravasale Gerinnungsperiode, vielleicht weil mehr Fibrinogen für die Gerinnung verfügbar ist (135). Die Schwangerschaft steht nicht nur mit einem hohen Fibrinogenspiegel sondern auch mit einem höheren Spiegel anderer Gerinnungsfaktoren in Verbindung (256).

Derhohe Spiegel an Gerinnungsfaktoren führt zu einer solchen Fülle von Gerinnungsmaterial, daß das RES, das eine gewisse Menge von Fibrin entfernen kann, durch die großen Fibrinmengen überbeansprucht wird. So kann es kommen, daß schon eine geringe Menge Endotoxin ausreicht, um im Organismus eine generalisierte SHWARTZMAN-Reaktion auszulösen. Entsprechend den Untersuchungen von BENACERRAF (29) werden Fibrinsubstanzen, die nach Blockade und Erschöpfung des RES weiter im Blut zirkulieren, von Gefäßendothelien aufgenommen. Die Fibrinaufnahme z.B. der Glomerulum-Endothelien führt nach VASALLI (329) zu der für die Schwangerschaftsgestose typischen Glomerulonephrose mit ihren bekannten Störungen. Bei starker Gerinnungsaktivierung, z.B. durch Fruchtwasserembolie, bilden sich darüber hinaus Fibrinniederschläge in den Gefäßen, die je nach Lokalisation (Niere, Leber, Gehirn), das Symptomenbild der Gestose bestimmen und bei ausreichender Defibrinierung auslösen (298).

Bestimmte klinische Beobachtungen bei Patienten mit vorzeitiger Lösung lassen vermuten, daß intravasale Fibrinablagerungen ein wichtiger Punkt in dieser Hinsicht sind. Ein Gerinnungsdefekt, der zu einem nachweisbaren Abfall oder zu einem totalen Verlust des Fibrinogens im Blut führte, wurde von REID (265) bei Patienten mit vorzeitiger Lösung gefunden. Es kommt zu einer Abnahme der Gerinnungsfähigkeit des Blutes, zur Afibrinogenämie, zur Hypoprothrombinämie und gelegentlich tritt Fibrinolysin auf. Das plötzliche Absacken des Fibrinogengehaltes des Blutes kommt aber nicht durch eine schlechte Leberfunktion zustande, wie man vermuten könnte, weil die Leberfunktion für den

Patienten normal war. Man glaubt vielmehr, daß der plötzliche Abfall des Fibrinogenspiegels in Verbindung mit der intravasalen Ablagerung dieser Substanz in Form von Fibrin steht (212). Nach der Defibrinierung führt bei den meisten Patienten, die überleben, der Fibrinogenspiegel innerhalb weniger Tage wieder zu normalen Werten zurück. Bei der disseminierten intravasalen Gerinnung ist der Fibrinogenspiegel und der Spiegel der Gerinnungsfaktoren V und VIII niedrig, weil diese Vorfaktoren der Gerinnung beim Gerinnungsprozeß gebraucht werden, während die Faktoren VII, IX und X unverändert oder etwas erhöht sind. Bei pathologischer Fibrinolyse sind Fibrinogen und Faktor V und VIII ebenfalls niedrig, weil sie durch Plasmin hydrolisiert und inaktiviert werden. Faktor VII, IX und X widerstehen der enzymatischen Verdauung durch Plasmin (27). Es ist schwer zu verstehen, warum bei manchen Patienten mit DIC niedrige Spiegel der Faktoren VII und X beobachtet wurden (28, 223). Bei Endotoxinwirkung kann es zu einem Abfall des Fibrinogens, der Faktoren V und VIII und zur Thrombozytopenie kommen (167, 168), ohne das sich glomeruläre Fibrinablagerungen bilden. Nach Hypofibrinogenämie tritt sekundär oft eine Hyperkoagulabilität ein (298).

Der hyperkoagulable Zustand besteht in einer Reduktion des Spiegels eines oder mehrerer Blutgerinnungsfaktoren oder Systeme (324). Der Begriff Hyperkoagulabilität ist sehr subjektiv und schwierig durch Laboratoriumsmethoden zu definieren. Die individuellen Schwankungen der Normalwerte der Blutgerinnungsfaktoren sind sehr groß. Unter Umständen sind ohne Zweifel während der Schwangerschaft einige Faktoren erhöht (256, 324).

b) Die Bedeutung der Fibrinolyse in der normalen und pathologischen Schwangerschaft

Die Veränderung des fibrinolytischen Mechanismus bei Hyperkoagulabilität sollte man bei der Beziehung des Gerinnungssystems und des fibrinolytischen Systems nicht außer acht lassen. Man könnte bei Hyperkoagulabilität eine verminderte Fibrinolyse erwarten. Bei Schwangerschaft ist die fibrinolytische Aktivität stark reduziert (besonders während der Spätschwangerschaft). Nach der Geburt kehrt sie schnell wieder zum Ausgangspunkt zurück (291).

Die Patienten mit vorzeitiger Lösung zeigten nach der Geburt besonders niedrige Fibrinogenwerte, wenn als zusätzlicher Faktor noch eine Gestose auftrat (21). Es bestehen Meinungsverschiedenheiten darüber, ob der Fibrinogenverbrauch das Ergebnis einer excessiven intravasalen Gerinnung oder einer generalisierten Fibrinolyse sei. Nach FEARNLEY (102) scheinen beide Mechanismen manchmal vorzuherrschen, wobei der eine den anderen zu verschiedenen Zeitpunkten des Syndroms verdrängt (39, 40).

c) Ursachen für die veränderten Blutgerinnungsverhältnisse und ihre Bedeutung für die Schwangerschaftspathophysiologie.

Es werden drei Ursachen des niedrigen Fibrinogenspiegels diskutiert:

1. Intravasale Gerinnung
2. Intravasale Gerinnung mit sekundärer Fibrinolyse
3. Pathologische Fibrinolyse

BERGER und v.HORNSTEIN (31) fanden an Stellen vorzeitiger Lösung und im intervillösen Spalt Fibrinablagerungen. Sie folgern daraus, daß die Hyperkoagulabilität und der Fibrinniederschlag Ausdruck der Entfibrinierung des Blutes und damit Ursache des niederen Fibrinogenspiegels oder der Afibrinogenämie sei.

Blutungen werden verursacht durch excessive Ausnutzung (Verbrauch) oder durch Destruktion von Fibrinogen und Fibrin, woraus ein steigender Fibrinspaltprodukt-Spiegel reflektiert (324). Die hohen Fibrinspaltproduktswerte bei vorzeitiger Lösung und nach Gestose traten in Verbindung mit bedeutend verminderter lytischer Aktivität im Kreislauf auf (39). Dies läßt vermuten, daß die ungewöhnlich hohen Mengen von Fibrinspaltprodukten im Serum höchstwahrscheinlich das Ergebnis lokaler Fibrinauflösung im Gefäßabschnitt sind und nicht so sehr als Folge von Proteolyse des zirkulierenden Fibrins auftreten. Stark erhöhte Fibrinspaltproduktswerte werden von HENDERSON (141) bei schwangeren Patientinnen angetroffen gegenüber Nichtschwangeren. Die Fibrinspaltproduktwerte bei Gestose waren aber noch bedeutend höher als bei normaler Schwangerschaft. Der Serumspiegel der Fibrinspaltprodukte lieferte ein empfindliches Maß der gestiegenen Fibrinolyse und die Ergebnisse dieser Untersuchungen stimmten mit der Hypothese über das Auftreten von DIC bei Gestose überein (141).

Man ist z.Zt. allgemein der Auffassung, daß eine physiologische Balance zwischen der Blutgerinnung und der Fibrinolyse besteht, die einen intakten Gefäßbaum aufrechterhält. Das Gerinnungssystem lagert an Gefäßwandlücken (Defekten) des Endothels Fibrin ab, um diese Defekte zu verschließen und das fibrinolytische System

entfernt solche Fibrinablagerungen wieder, nachdem sie ihre hämostatische Aufgabe gelöst haben. Eine Disbalance in diesem System - sei es verminderte Gerinnungsbereitschaft oder progressive Fibrinolyse - führt unweigerlich zu einem Hämostasedefekt. Andererseits kommt es durch Hyperkoagulabilität und Fibrinolysedefekt zu einem Gefäßverschluß.

Im Gerinnungssystem wird das inaktive Plasmaprotein Prothrombin durch Thromboplastin zu Thrombin umgewandelt. Im fibrinolytischen System wird Plasminogen, ein Plasmaglobulin, durch Aktivatoren in Plasmin umgewandelt, welches Fibrin verdaut und lösliche molekulare Fragmente dieses Proteins zurückläßt. Dies sind dann die oben schon erwähnten Fibrinspaltprodukte. Plasminogen hat eine hohe Affinität zu Fibrin und wenn sich ein Gerinnungspropf bildet, ist genügend Plasminogen vorhanden, das die folgende Lyse des Fibrins veranlaßt, wenn der Plasminogenaktivator in den Pfropf vom zirkulierenden Plasma oder dem umgebenden Endothel her diffundiert. Nach der Fibrin- oder Fibrinogenverdauung durch Plasmin werden bestimmte Fragmente freigesetzt, die die Antigeneigenschaften des Fibrinogens haben. Solche Fibrinspaltprodukte sind nicht koagulabel durch Thrombin und werden deshalb im Serum gefunden. Fibrinspaltprodukte haben hohe Antithrombinaktivität (192), verhindern Fibrinpolymerisation (105) und verhindern die Thrombozytenaggregation (356). Aus diesen Gründen können Fibrinspaltprodukte zu Hämostasedefekten führen (39).

In der normalen Schwangerschaft ist das Funktionieren des Gerinnungssystems und des fibrinolytischen Mechanismus gegenüber dem Zustand außerhalb der Schwangerschaft

bemerkenswert verändert. In der Schwangerschaft wird mehr Fibrin gebildet und es zeigt sich eine reduzierte fibrinolytische Aktivität (194).

SEEGERS und SCHNEIDER (287) beobachteten, daß die Placenta und Decidua reich an Substanzen sind, welche die Gerinnung begünstigen. Große Mengen von Fibrinspaltprodukten werden auch in Übereinstimmung damit eruiert, daß im Bereich von Thromben die Lyse des intravasalen Fibrins auftritt, und zwar durch lokale Plasminogenaktivierung (292). Die reduzierten Plasminogenaktivatorspiegel bei Schwangerschaft (40, 242, 291) sind von großer Bedeutung für die Pathogenese von Ereignissen, wie die akute tubuläre Nekrose bei Abruptio placentae. Man fand im Endothel der Nierengefäße einen reduzierten Plasminogenaktivatorspiegel bei Schwangerschaft (96). Die auftretenden Fibrinspaltprodukte können einen schweren hämostatischen Defekt hervorrufen.

Die Placenta, speziell die Decidua hat im Vergleich mit anderen Körpergeweben eine hohe thromboplastische Aktivität (212). Das Thromboplastin bekommt bei vorzeitiger Lösung Zugang zum mütterlichen Kreislauf und führt so zur DIC (137 b, 198). Auch schon durch einen geschädigten Trophoblasten kann Thromboplastin in größeren Mengen in den mütterlichen Kreislauf freigesetzt werden und beschleunigt und erhöht den Prozeß intravasalen Fibrinogenverbrauchs, bis die Fibrinogenabsetzung die Kapazität des existenten Selbstschutzmechanismus übersteigt; andere weniger klar definierte Substanzen mit vasoaktiven Eigenschaften verursachen auch noch eine generalisierte Vasokonstriktion (196). SCHNEIDER (282) entwickelte die Hypothese, daß die ersten pathophysiologischen Veränderungen bei Gestose oder vorzeitiger Lösung ein plötzlicher akuter Anstieg des Thromboplastins im mütterlichen Blut sei.

Die Fibrinelemente, die nach der Thromboplastinfreisetzung das fließende Blut beeinflussen, z.B. als verschiedene disseminierte Fibrinpfropfen, treten besonders in arteriellen Gefäßbereichen auf (287). Daraus können verschiedene Schäden in mehr oder weniger lebenswichtigen Zonen resultieren.

In bestimmten Fällen gelangen während der Schwangerschaft aus unbekannten Gründ kleinste Mengen von Fruchtwasser, Placentathromboplastin oder andere thromboplastische Substanzen in den mütterlichen Kreislauf und lösen dort eine minimale Gerinnung aus.

Normalerweise wird die intravasale Blutgerinnung durch die relativ langsame Thrombinbildung im strömenden Blut und die rasche Entfernung von Thrombin aus dem Blutstrom verhindert. Die langsame endovasale Thrombinbildung ergibt sich aus dem Fehlen von präformiertem Thromboplastin im Blutstrom, der Existenz der Blut-Gewebe-Barriere, welche normalerweise den Durchtritt von Gewebethromboplastin verhindert, und aus der relativen Stabilität der primären Gerinnungsfaktoren. Im Blut treibendes Thrombin führt zu endovasaler Ausfällung kleiner Fibrinmengen und wird rasch an die gebildeten Fibrinfasern adsorbiert. Anschließend erfolgt innerhalb des Kapillarbettes eine Lyse der Fibrinfibrillen mit Abbau des an ihnen adsorbierten Thrombins (162). Zur Aufrechterhaltung einer normalen Blut-Gewebe-Barriere wird durch das strömende Blut an der Gefäßinnenwand ständig die schon erwähnte unterschwellige Gerinnung in Gang gehalten, in welcher sich Fibrinbildung und Fibrinauflösung in einem dynamischen Gleichgewicht befinden (162). Das intravasale Blutgerinnungssystem verhindert damit auch die Gefäßwandfragilität (359, 360).

Bei Verschiebung der komplexen Gerinnungsfaktoren in Richtung erhöhter Fibrinbildung besteht die Gefahr von intravasaler und interstitieller Fibrinablagerung und damit von Gefäßschäden.

Der Abfall der Plasmafaktoren durch Verbrauch wird als Kriterium für eine bestehende disseminierte intravasale Gerinnung betrachtet, vorausgesetzt,eine große fibrinolytische Komponente kann außer acht gelassen werden (27).

Drei Theorien werden derzeit diskutiert:

1. Thrombozytenaggregation mit einem Thrombozytenmembranschaden und Freisetzung des Thrombozytenfaktors.
2. Oberflächenaktivierung des Faktors XII oder eine wechselseitige Beziehung zwischen Faktor XI und Faktor XII.
3. Endothelschäden durch Freisetzung von Gewebethromboplastin.

Das Studium der Blutgerinnungsveränderungen bei Schwangerschaft kann bei weiteren Untersuchungen der Schlüssel zur Ätiologie mancher ungeklärter Schwangerschaftserkrankung sein. Hängen die hämatologischen Veränderungen kausal mit der Gestose zusammen? Wenn das so ist, sind es dann Veränderungen, die primär oder im Gefolge von Gestose auftreten?

d) Begriffserklärung und Definition der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC)

Die Geschichte der DIC beginnt mit den Untersuchungen von MANASSE im Jahre 1892, der nach zwei Injektionen mit abgetöteten Typhoid-Bazillen in verschiedene Organe innerhalb von 24 Stunden in diesen Organen Thromben

feststellte. Eine ähnliche Beobachtung machte KUSAMA 1913, der, ebenfalls nach Injektion abgetöter Bazillen, "Fibrinknoten" entdeckte. Als "Epithalaxis" wurde die von SANARELLI 1894 und 1935 beobachtete Erscheinung nach Injektion von Bakterientoxinen bezeichnet. Die erste exakte Beschreibung der Fibrinablagerungen in verschiedenen Organen nach derartigen Experimenten geben uns ZDRODOWSKY und BRENN 1926 und nennen die Erscheinungen "Sanarelli-Phänomen".

SHWARTZMAN entdeckte 1927, 1928 das, was wir heute unter einer lokalisierten Shwartzman-Reaktion verstehen. (Gekürzter historischer Überblick nach 27; Literatur siehe dort.)

Der möglichen Rolle der DIC in einer Anzahl klinischer Erkrankungen wurde in jüngster Zeit viel Aufmerksamkeit geschenkt. Die disseminierte intravasale Gerinnung ist vor allem die essentielle Ursache von Ereignissen, wie Schock, Hämolyse-Syndrom,Nierenschäden, akute Leberschäden, Geburtsblutungen und Ereignissenin der Spätschwangerschaft (137 a).

Das Fehlen einer allgemein akzeptierten Terminologie führte zur morphologischen bzw. pathophysiologischen Umschreibung des Begriffes: Verbrauchskoagulopathie, disseminierte intravasale Gerinnung, Defibrinierungssyndrom, Shwartzman-Phänomen, generalisierte Shwartzman-Reaktion, Shwartzman-Äquivalent und thrombohämorrhagisches Phänomen sind nur einige dieser Umschreibungen (27). Die Ursache für derartige Ausdrücke und Umschreibungen sei am Bespiel des Begriffes: "Verbrauchskoagulopathie" erklärt: Wenn Blut oder Plasma in einem Teströhrchen verklumpen, sind die

plasmatischen Gerinnungsfaktoren verbraucht (Prothrombin, Fibrinogen, Faktor V und VIII) und deshalb im Serum. Auch die Thrombozyten sind verbraucht. Die Aktivierung des Gerinnungssystems in vivo geht ebenso vor sich, so daß man den Begriff "Verbrauchskoagulopathie" prägte (191). Diese Bezeichnung ist dem Begriff "Defibrinierung" vorzuziehen (282), da Fibrinogen nur einer der verschiedenen Faktoren ist, die in diesen Prozeß verwickelt sind.

Das "Defibrinierungssyndrom" ist ein erworbener hämorrhagischer Zustand ohne jegliche hämatologische Vorgeschichte. Es tritt ganz plötzlich ein. Das Charakteristikum ist der schnelle Verlust des zirkulierenden Fibrinogens. Bei Fortschreiten des Prozesses bilden sich Mikroemboli. Chronische Defibrinierungen manifestieren sich oft ine einem geringeren Ausmaß an Aktivität als die akute Form;die Blutung ist wesentlich seltener. Manchmal sind sie so geringfügig, daß sie bei Laboratoriumsversuchen überhaupt nicht auffallen (324).

Definition der DIC (27, 137 a, 137 b): Die disseminierte intravasale Gerinnung kann definiert werden als ein Syndrom, das aus einer Aktivierung des Gerinnungssystems in vivo resultiert. Es kann vorübergehend (137 b) in akuter, subakuter oder chronischer Form auftreten. Das Syndrom umfaßt mildere Formen mit geringer Aktivierung des Gerinnungssystems und nicht oder kaum aufzeigbaren morphologischen Veränderungen (Präeklampsie) oder die schweren Formen mit massiven Fibrinablagerungen und/oder Mikrothrombose in multiplen Organsystemen im gesamten Organismus. Die DIC kann die Mikrozirkulation stoppen (137 b). Die gegenwärtige Meinung besteht darin, daß man eine Aktivierung des Gerinnungssystems als das

primäre Ereignis bei DIC ansieht und daß die Fibrinolyse, wenn sie auftritt, ein sekundäres Schutzphänomen ist. Die DIC beschleunigt die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin, was die Agglutination von Thrombozyten, roten Blutkörperchen und ein "sticking" (137 b) der Leukozyten einschließt.

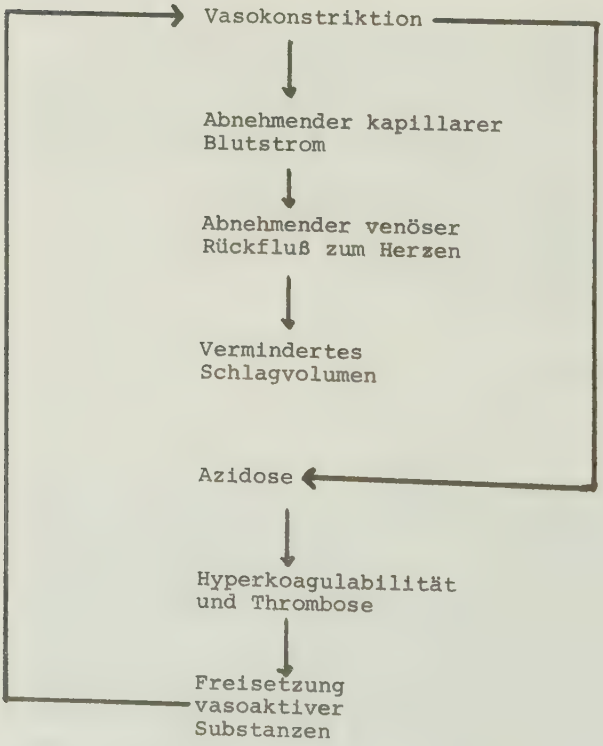
e) Die Ursachen der DIC und ihre Bedeutung für die Pathophysiologie der Placenta

Die mögliche Rolle der DIC bei einer Anzahl klinischer Erkrankungen wurde in jüngster Zeit viel diskutiert. McKAY und MÜLLER-BERGHAUS (222) faßten die Hauptfaktoren der Ätiologie der DIC wie folgt zusammen:

1. Intravasale Hämolyse,
2. Freisetzung von Gewebethromboplastin,
3. Bakterienendotoxine,
4. Proteolytische Enzyme,
5. Kolloidale Ursachen,
6. Anoxie,
7. Endothelschäden,
8. Aufnahme bestimmter Lipoidsubstanzen (wörtlich nach 27).

Die gegenseitige Beeinflussung dieser Faktoren der DIC sei an einem Beispiel erläutert: Abnehmendes Schlagvolumen des Herzens führt zur Vasokonstriktion. Durch diese kommt es zum erniedrigten Kapillarfluß und damit zu einer geringen Auffüllung des venösen Gebietes. Der venöse Rückfluß zum Herzen nimmt ab, wodurch wiederum das Schlagvolumen sinkt; damit ist der Circulus vitiosus geschlossen. Es kommt wieder zu einer verstärkten Vaso-

konstriktion. Azidose führt zu einer Hyperkoagulabilität und Thrombose, die ebenfalls den Kapillarfluß vermindern, der zur Azidose führt (auf Placenta übertragbar). Die Vasokonstriktion führt zu abnehmendem Blutgehalt der Kapillaren, wodurch wiederum eine Azidose auftritt, die ihrerseits zur Koagulation führt und damit vasokonstriktorische Substanzen freisetzt, die zur verstärkten Konstriktion führen (136). (Tab. 2)



Tab. 2

Nach HARDAWAY (137 a) beginnt die DIC durch Stresssituationen wie Hämorrhagien, Trauma oder Infektion. Die Folge davon ist Arteriolenkonstriktion und arterielle Hypotension. Damit geht die Öffnung der arteriovenösen Shunts einher und die gleichzeitige Öffnung aller Kapillaren. Diese Faktoren führen

1. zu einem extrem langsamen Kapillarblutfluß (dadurch CO_2 und Milchsäureanhäufung) und
2. zur Azidose in den Kapillaren und Venen.

Eine gemeinsame Folge dieser beiden Punkte ist das Auftreten von Gerinnung in den Kapillaren. Diese intravasale Gerinnung führt zum Zelltode und zur Mikroinfarzierung. Normalerweise entfernt endogenes Fibrinolysin diese Gerinnungspfropfen. Wenn sie jedoch lange genug liegenbleiben, folgt darauf eine Gewebsnekrose, was z.B. in der Leber zum Tode führen kann (137 a). Auch nach thrombotischen Komplikationen, die ja besonders in der Schwangerschaft auftreten, kann es zu DIC und Verbrauchskoagulopathie kommen (324). Es ist wahrscheinlich, daß die Hyperkoagulabilität bei erhöhter Thrombose ein vorübergehendes Ereignis des klinischen Zustandes des Thromboembolismus ist.

Die Ursache für die DIC liegt in zwei Faktoren:

1. Verlangsamung des Kapillarstroms (verursacht durch arterielle Hypotension, arterioläre Konstriktion, gleichzeitige Erweiterung aller Kapillaren und Öffnung der Shunts),
2. In einem Stimulus für die Blutgerinnung, z.B. Azidose, Hämolyse, hoher Gerinnungsfaktorspiegel, bakterielle Toxine, Oberflächenfaktor, Karzinom oder nekrotisches Gewebe durch besondere, in das Blut gelangende Substanzen, z.B. Fruchtwasser, Schlangengift oder Thrombin.

Es gibt eine unmittelbare DIC als
1. verborgene, klinisch unerklärliche Blutungsneigung,
2. akute arterielle Hypotension,
3. akuten Tod.

Die endogene Heparinaktivierung und Fibrinolysinaktivierung ist z.T. für die Blutungsneigung verantwortlich. Sie kann außerdem durch die Abnahme der Gerinnungsfaktoren erklärt werden. Die Kombination von intravasaler Gerinnung und endogener Fibrinolyse führt zu einer Afibrinogenämie (137 a, 137 b).

Das Gerinnungssystem kann durch mannigfache, nicht spezifische Mechanismen ausgelöst werden, von denen die bakteriellen Endotoxine am besten untersucht sind.

De PALMA (84) fand durch elektronenmikroskopische Untersuchungen nach Endotoxininfusion Thromben in den Lungenkapillaren. McKAY (212) zeigte, daß die intravasalen Fibrinablagerungen Thrombenbildung in den Kapillaren der Lunge, der Leber, der Niere und der Milz hervorrufen. Bei einer zweiten Endotoxininjektion kommt es zu einer doppelseitigen Nierenrindennekrose.

LEE (193) fand, daß die Bildung von Antigen-Antikörperkomplexen die Gerinnung aktivieren könne. Die weitere Entwicklung der DIC hängt von der Stärke der Aktivierung und der Quantität der gerinnungsfördernden Substanzen ab, gesteuert vom Schutzmechanismus der Inhibition und Inaktivierung. Das Triggersystem der DIC ist schwer zu klären. Meist werden morphologische Kriterien, wie z.B. renale, glomeruläre Fibrinablagerungen verwendet. Dieses Kriterium ist aber nach GERBER (123) nicht adäquat, da er nach Injektion einer subletalen Dosis von Endotoxinen auch in vielen anderen Organen Thromben finden konnte, die Thromben aber nicht unbedingt in den Nieren auftraten. Es ist klar, daß die

glomerulären Fibrinablagerungen auf Grund anderer ätiologischer Faktoren, wie etwa Gefäßkontraktion und Stase, entstehen (235). Die reduzierte lokale fibrinolytische Aktivität ist ebenfalls ein Faktor für die DIC.

Wenn ein Blutgefäß beschädigt wird, tritt eine Serie von Reaktionen ein, die den Blutverlust aufhalten. Die Summe dieser Antworten wird unter dem Begriff Hämostase zusammengefaßt. Die Blutmenge, die verlorengeht, hängt von der Größe der Verletzung, der Gefäßgröße, der Fähigkeit zur Kontraktion und von der Möglichkeit der umgebenden Gewebe, den Blutverlust aufzuhalten,bzw. vom Druck des Blutes ab. Eine entscheidende Rolle für das Aufhören der Blutung spielen die Thrombozyten. Die Thrombozyten bilden einen Pfropfen, der zunächst den Blutverlust stoppt (27). Die Thrombozytenzahlen bei Gestose sind stark vermindert. Während der Zeit der intravasalen Gerinnung tritt eine akute Thrombozytopenie auf. Die Gerinnungszeit und auch die Blutungszeit waren verlängert (259). Auftretende thrombozytäre Veränderungen sind eng mit der Aktivierung biogener Amine (Serotonin) verbunden (157). Weiterhin treten die Thrombozyten mit den verschiedenen Gerinnungsfaktoren wechselseitig in Beziehung, um allmählich die Hämostase durch die Gerinnung zu unterstützen. Es kommt zur Thrombozytenaggregation, für die der ATP-ADP-Komplex eine entscheidende Rolle spielt (genaue Beschreibung bei BELLER, 27).

In der menschlichen Placenta beobachteten 124 und 229 Mikrofibrinabscheidungen. Sie diskutierten ihr Auftreten im Zusammenhang mit initialen Thrombozytenablagerungen an der Zottenoberfläche (137 b) (Endothelraum infolge Endothelschadens) und nachfolgender Fibrin-

abscheidung aus dem mütterlichen Blut als Folge der Thromboplastinfreisetzung (intervillöser Spalt = Kapillare). Die "Klebrigkeit" der Thrombozyten tritt in gewissem Maß auch bei der normalen Schwangerschaft auf (137 a), bei Gestose aber wird die Klebefähigkeit der Blutplättchen bedeutend erhöht (218). Die "Klebrigkeit" der Thrombozyten scheint der Fällungsfaktor bei DIC in der Schwangerschaft zu sein, wobei eine direkte Beziehung zwischen Schwere der Gestose und der Thrombozytenklebrigkeit besteht (218). Die angestiegene Thrombozytenklebrigkeit wurde als Zeichen eines Thrombozytenschadens gedeutet. Man glaubt, daß bei Gestose der Thrombozytenschaden durch den geschädigten Placentatrophoblasten und daher bei Präeklampsie eine geringgradigere DIC entsteht. Agglutinierte Thrombozyten setzen Thromboplastin frei und führen zur Fibrinbildung. Diese sog. Shwartzman-Reaktion steht mit größter Wahrscheinlichkeit in direkter Verbindung mit der intravasalen Gerinnung (215) und kann durch Heparin verhindert werden (s. unten). Obwohl die Thrombozyten ein möglicher Mechanismus für die Produktion der DIC sein können, sind sie nicht für deren Entstehung unbedingt nötig. Endotoxine führen über einen anderen Mechanismus zur DIC als die Thrombozyten (269). Bei Blutgruppeninkompatibilität entsteht DIC und es treten plötzlich Thrombozytenthromben auf. Wenn aber bei einem Lebewesen keine Thrombozyten mehr vorhanden sind, kann DIC trotzdem auftreten, und zwar mit dem typischen Verbrauch der Gerinnungsfaktoren (134).

Die Aggregation der Thrombozyten ist das primäre Ereignis bei der Thrombenbildung in erkrankten Arterien. Die ersten Veränderungen bei Thrombose sind dünne Lagen von geronnenem Blut. Auf der Intima und im intervillösen

Spalt fanden verschiedene Autoren (27, 198, 278) Fibrinablagerungen, die sich durch sekundäre Hämostase, durch Blutgerinnung und Fibrinbildung in der Blutsäule hinter einer hämostatischen Fibrinablagerung durch appositionelle Fibrindepostion verstärkt. Zuerst tritt die Klumpung der Plättchen und ein Ankleben dieser Klumpen an der Gefäßwand ein. Diese Kohäsion und Adhäsion der Thrombozyten ist durch einen erhöhten Thromboplastinspiegel des Blutes bedingt, wie er bei Gefäßwandverletzungen und speziell in der Placenta bei Trophoblastschäden auftritt (334).

Der einschichtige Zellverband des Endothels schließt die Arterienwand gegen das Lumen hin ab. Nach neueren Auffassungen soll ersterem ein durch ständige unterschwellige Gerinnung (continuous clotting) gebildeter oder aus Blutplättchenbestandteilen bestehender, abdichtender Film aufgelagert sein (201). Dies wurde elektronenmikroskopisch von 272 nachgewiesen. Die Thrombozyten enthalten das Protein S, welches möglicherweise ein fibrinogenähnliches Eiweißgemisch darstellt (200, 309) und eine wandabdichtende Funktion hat (351). Nach COPLEY (71) besteht die tatsächliche Begrenzung der Endothelschicht der Gefäße aus einer Fibrinschicht, welche die Gefäßwand abdichten hilft. Elektronenmikroskopisch fand man Fibrinfibrillen auf der Endothelоberfläche (162).

Bei ansteigenden Fibrinablagerungen im mütterlichen Gefäßraum der Placenta zeigt sich, daß die gesteigerte Adhäsionsfähigkeit der Thrombozyten bei Gestose ein Faktor des Gestosekomplexes ist (39).

Man sollte betonen, daß der Typ der intravasalen Gerinnung bei Präeklampsie von dem bei der echten Gestose zu unterscheiden ist. Bei Gestose ist der Prozeß massiv und plötzlich und führt zur kapillären Gestose; bei Präeklampsie führt die Gerinnung zu Fibrinablagerungen an der Basalmembran der Kapillaren (39).

Die Theorie McKAYs (212, 213, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222) über die Bedeutung der DIC für die Ätiologie der Gestose besteht aus folgenden hypothetischen Faktoren: Der Syncytiotrophoblastschaden ist zuerst da; seine Ätiologie ist nicht bekannt. Da der Trophoblast eine Art Endothel darstellt, werden durch Einwirkung auf dieses geschädigte Endothel die Thrombozyten beschädigt und ihre gestiegene Anhaftungsfähigkeit an fremden Oberflächen als Zeichen für diesen Schaden wahrgenommen. Eine gewisse Anzahl der Plättchen agglutiniert, klebt an dem geschädigten Trophoblasten und unterliegt einer viskösen Metamorphose. Sie geben ihr gerinnungsförderndes Agens an das umgebende Blut ab, was zu den intravasalen Fibrinablagerungen führt. Ein geringer Betrag von Thrombin gelangt in das zirkulierende Blut, wodurch es zu einem Anstieg der intravasalen Gerinnung kommt.

Dadurch, daß das Blut dauernd diesem geschädigten Trophoblasten ausgesetzt ist, wird der Thrombozytenschaden bis zu einem kritischen Punkt verschlimmert, der dann erreicht ist, wenn eine große Menge von Blutplättchen agglutiniert und zerstört ist, was zu einer plötzlichen und massiven intravasalen Gerinnung und zum klinischen Bild der Gestose führt. Weiterhin fand McKAY (218)keine Thrombozytenadhäsion bei nichtschwangeren Patientinnen

im Gegensatz zu schwangeren. Es kommt zu einer direkten Beziehung zwischen Gestose und Haftungsfähigkeit der Thrombozyten (218). Angestiegene Thrombozytenanhaftungsfähigkeit und/oder Anhäufung wurden von verschiedenen Forschern bei Bedingungen, die mit Hyperkoagulabilität in Verbindung stehen, festgestellt (z.B. bei ischämischen Herzerkrankungen, Arteriosklerose, bei venösen Thrombosen, Koronarerkrankungen, postoperativ, post partum und nach oraler Schwangerschaftsverhütung) (bei 324).

WEINER (338) beschreibt den Schock, die Blutungstendenzen, die Veränderung des Gerinnungsmechanismus usw. und sieht diese Ereignisse in Verbindung mit der DIC, die durch Thromboplastin von der Decidua und Placenta (das, wie oben erwähnt, dort reichlich vorhanden ist) ausgelöst wurde.

Die meisten der von McKAY (212) beobachteten Gestosefälle mit Abfall des Fibrinogenspiegels hatten intravasale Fibrinablagerungen. REID (265) vermutet, daß Produkte der Schwangerschaft, ob fetalen oder mütterlichen Ursprungs, ursächlich mit diesen Dingen zusammenhängen. Es ist wahrscheinlich, daß eine Substanz aus dem Uterus oder seinem Inhalt freigesetzt wird, die die Fähigkeit hat, das Fibrinogen aus dem Blut zu entfernen (212).

Die Fibrinogenverdauung durch ein fibrinolytisches Enzym ist ein anderer möglicher Mechanismus für die Entstehung einer Afibrinogenämie. TAGNON (bei 212) zeigte, daß ein Vorläufer des Fibrinolysins im Blut vorhanden ist, der durch Schock und Hämorrhagie aktiviert wird. In der Lunge ist ein Aktivator für das

fibrinolytische Enzym vorhanden. Die Freisetzung von Substanzen aus dem Uterus kann das Lungengewebe irritieren und es zur Freisetzung von zusätzlichen Mengen des fibrinolytischen Enzyms veranlassen.

In der Pathogenese der Gestose müssen unbedingt die Trophoblastdegeneration und die Thrombose der mütterlichen Gefäßgebiete, die man in jedem Fall findet, die primären Ereignisse darstellen, aus denen die anderen folgen (212). Die Trophoblastthromben sind sekundär zur Trophoblastzelldegeneration. Der Degeneration folgen Fibrinablagerungen in die mütterlichen Gefäßräume.

Bei Patienten mit Hypertonie steigt die Gestoseziffer; eine mögliche Erklärung dieser Tatsache mag sein, daß die Hypertonie zur Placentalösung und zu anderen Formen der Placentadegeneration führt, wodurch es zur chronischen intravasalen Gerinnung und zur Gestose kommt.

Aber nicht nur in den Gefäßen der Placenta treten Fibrinablagerungen bei Gestose auf, sondern auch in anderen Körperorganen. McKAY (218) fand Fibrinthromben bei 6 von 7 Gestosefällen und/oder bei vorzeitiger Lösung in der Leber (218, 263, 298), in der Niere (218, 263, 298), in der Nebenniere (218), in der Lunge (212, 263), in der Milz und im Darm, außerdem im Gehirn (212, 218, 298). Immunofluoreszenzmikroskopische Untersuchungen der Nieren bei Gestosepatienten zeigen, daß die Endothelzellen in den blutleeren Glomeruli geschwollen sind und Fibrin und Fibrinogen enthalten. Fibrin ist in den Glomerula wahrscheinlich als Ergebnis eines langsamen Prozesses von intravasaler Gerinnung abgelagert worden, was übereinstimmt mit der beträchtlichen Produktion der fibrinolytischen Aktivität der Nierenepithelzellen bei Schwangerschaft (336 a). Man glaubt,

daß die Placentainsuffizienz zu einem Zustand chronischer intravasaler Gerinnung führt, und daß gefiltertes Fibrin zu den Veränderungen in den Nierenglomeruli führt (334). Man erkannte, daß die glomerulären Fibrinablagerungen das Ergebnis einer intravasalen Aktivierung des Gerinnungssystems sind (27). In den Nieren konnte man die charakteristische Periodizität des Fibrins beobachten (38). Das Auftreten glomerulärer Fibrinablagerungen gilt allerdings nicht mehr als pathognomisch (siehe oben).

Es ist klar, daß Fibrinthromben in den kleineren Gefäßen bei der großen Mehrzahl der Patienten gefunden werden, die an den akuten Komplikationen der Spätgestose verstarben (z.B. an hypophysärer Nekrose, an beiderseitiger Nierenrindennekrose oder an einem ausgedehnten Leberschaden) (212). Wenn man das herdartige Auftreten dieser Läsion betrachtet, ist es durchaus möglich, daß man bei einer Untersuchung nicht alle Fibrinablagerungen in allen Organen auffindet. Die Fibrinablagerungen treten wahrscheinlich in einem weit höheren Prozentsatz bei den einzelnen Fällen auf und sind immer vorhanden, auch wenn manche Autoren diese Fibrinablagerungen bei Gestose nicht auffinden.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß die Fibrinthrombose die Basis der pathologischen Veränderungen bei diesen Syndromen ist. Vor allem in den Gefäßen kleineren Kalibers fanden sich Thromben (in Arteriolen, Kapillaren und Venolen) (219). Die Leberarteriolen, die Zentralgefäße der weißen Milzpulpa, die präkapillaren Arteriolen der Niere und die afferenten Gefäße des Hypophysenstieles sind betroffen. Die Thromben bestehen aus Fibrinstreifen und homogenen Fibrinmassen, die meist das Gefäßlumen verschließen. In einigen größeren

Arteriolen bildet Fibrin einen Überzug und legt sich an die Gefäßwand. Nur selten finden sich rote Blutkörperchen und Leukozyten in den Thromben, was diese Thromben von normalen unterscheidet. INGUSLEV und TEILUM (156) beobachteten Fibrinthromben im periportalen Gebiet der Leber bei Patienten, welche die Gestose überlebt hatten.

f) Experimentelle Untersuchungen und ihre Ergebnisse aus dem Bereich der disseminierten intravasalen Gerinnung

Nach McKAY (212, 216) kommt die Störung, die zu den pathologischen Veränderungen bei Gestose führt, durch plötzliche Fibrinablagerungen in den Gefäßen, deren Ursache ähnlich dem Mechanismus bei der generalisierten Shwartzman-Reaktion ist, was er durch Tierversuche beweisen konnte.

Unter Benützung der Stämmlerdiät riefen McKAY und WONG (216) einen gestoseähnlichen Zustand bei Ratten hervor und erkannten, daß die pathologischen Veränderungen bei diesen Tieren ähnlich denen beim generalisierten Shwartzman-Phänomen sind.

Eine Schwangerschaft ist die Voraussetzung für das Gelingen dieses Experimentes. Man findet bei dieser Reaktion Veränderungen an der Chorionplatte. Es kann zu vorzeitiger Placentalösung kommen, zu Fibrinablagerungen in den mütterlichen Bluträumen, zur Blutstauung, zur Infarktbildung, zur Degeneration des Trophoblasten, zu Hämorrhagien, zu Blutungen in der Decidua, zur Thrombose der uterinen Venen und in 10 % der Fälle zu Entzündungen der Placenta (216). Diese Erscheinungen bei Ratten haben viel Ähnlichkeit mit den Erscheinungsbildern bei der

menschlichen Gestose. Da McKAY (216) nicht imstande war, DIC auch bei nichtschwangeren Lebewesen zu erzeugen, kann man fast sicher sein, daß die Placenta die Quelle für den "Fibrindepositionsfaktor" ist. Weitere experimentelle pathophysiologische Studien (217, 218, 219, 220, 221, 222) ergaben, daß unter dem Einfluß einer Lipiddiät der Trophoblast, der die mütterliche Strombahn begrenzt, beschädigt worden ist. Der Schaden an dieser endothelähnlichen Oberfläche führt zum Anhaften und zu Agglutination von Thrombozyten innerhalb der mütterlichen Bluträume in der Placenta. Durch Abbau und Zerfall dieser Zellen wird der sog. Plättchenfaktor III in das umgebende Medium freigesetzt. Mit der Freisetzung dieses Faktors in das mütterliche Blut tritt intravasale Blutgerinnung ein, wobei dem veränderten placentaren Blutstrom eine große Bedeutung zukommt (157). Zuerst ist die intravasale Gerinnung lokal und gering und führt zu Infarkten; mit stärkerer Ausbreitung der Gerinnung kommt es aber dann zu schlimmeren Folgen, wie etwa zur vorzeitigen Lösung der Placenta.

BROWN und STALKER (49) zeigten, daß nach einer induzierten vorzeitigen Lösung Fibrinemboli von der Placenta in den mütterlichen Kreislauf ausgingen. Die Aktivierung des Plasminogensystems (s. oben) ist deshalb wahrscheinlich ein direkter Schutzmechanismus als Antwort auf die DIC. Bei vorzeitiger Lösung freiwerdendes Thromboplastin führt zur DIC ebenso wie bei einer experimentellen i.v. Injektion von Thromboplastin oder Thrombin (137 b).

OBATA (245) injizierte einen Placentaextrakt bei Mäusen und erkannte als Folge dieser Injektion gestoseähnliche Erscheinungen und Hyperkoagulabilität.

Andere Experimente zeigten, daß man durch Injektion von Deciduaextrakten Lebewesen töten kann, wobei die Todesursache ein Kreislaufversagen mit totalem Stillstand des Blutes in der peripheren Zirkulation war. Die mikroskopischen Ergebnisse dieses Experimentes waren eine disseminierte Thromboembolie der Lungenarterien, wobei die Struktur der Thromben auf eine veränderte Hämodynamik schließen läßt (212).

An dieser Stelle müssen auch die experimentellen Untersuchungen von LANGFORD (189) erwähnt werden. Verabreicht man schwangeren Albinoratten Anti-Placentaserum, kommt es zu einer Blutdruckerhöhung. Die vermuteten pathogenetischen Vorgänge sind die Placentaschädigung mit erhöhter Thromboplastinfreisetzung und Aktivierung der intravasalen Gerinnung. MAGARA (203) ist wie KUWAYAMA (188) der Ansicht, daß eine Hypercholesterinämie in der Schwangerschaft zu placentaren Gewebsnekrosen führt, aus denen in den mütterlichen Kreislauf bestimmte Substanzen abgegeben werden, welche hier im Sinne eines Shwartzman-Phänomens die Symptomatik der Gestose auslösen.

g) Das Auftreten der disseminierten intravasalen Gerinnung

Die hier aufgeworfene Frage des Auftretens der DIC wird durch viele Beispiele in der Literatur beantwortet, so daß wir unsere literarische Auswertung nur auf das Erscheinen der DIC in der Schwangerschaft und speziell in der Spätschwangerschaft beschränken wollen.

Die DIC als Ursache der Gestose zu sehen, hat bisher noch keine weite Akzeptierung gefunden, obwohl diese Ursachentheorie für die Gestose schon recht alt ist. Verschiedene Versuche haben gezeigt, daß die intravasale Gerinnung die Ursache verschiedenster Komplikationen in der Spätschwangerschaft sein muß (282).

DIC tritt bei den verschiedensten Krankheitsbildern auf. Bei vielen Patienten ist auch eine erhöhte Fibrinolyse zu finden. Es ist deshalb wichtig, welcher der nebeneinandergestellten Faktoren überwiegt.

In der Spätschwangerschaft kann es zur Erschöpfung des Fibrinogens, zu erhöhter Gerinnungsbereitschaft (137 b), zur intravasalen Gerinnung und zur Gestose kommen. Der Fibrinogenabfall ist die Folge der intravasalen Gerinnung (263). SCHNEIDER (282) untersuchte, ob Thromboplastin der chemische Vermittler der Gestose sein kann. Bei Fällen von Gestose, intrauterinem Fruchttod oder Frühgeburt fand man klinische und labormäßige Befunde von Fibrinogenmangel (7), die zur Defibrinierung des Blutes führen (181, 219, 298, 324).

Nicht allein die lebensbedrohlichen Zustände, die durch die Defibrinierung eintreten, sondern auch kurze hämorrhagische Episoden, die man beobachten kann oder die subklinisch verlaufen, sind von Bedeutung.

Die Zusammenhänge zwischen Gestose und Defibrinierung wurden vor allem von DIECKMANN (85), SCHNEIDER (282), McKAY (212), ASHWORTH und STAUFER (7) erörtert. Sie nehmen an, daß ein Teil der Organveränderungen bei Gestose auf die Einschwemmung thromboplastischer Substanzen aus dem Uterus in den mütterlichen Kreislauf zurückzuführen sind (7, 85, 212, 282, 334).

Große Mengen von Fibrinspaltprodukten treten bei vorzeitiger Lösung der Placenta und bei Gestose in Verbindung mit verminderter lytischer Aktivität im Kreislauf auf, wobei die Fibrinspaltprodukte durch lokale Fibrinauflösung entstehen. Die großen FDP-Mengen zeigen deshalb, daß bei diesen Schwangerschaftskomplikationen sowohl Fibrinbildung als auch Fibrinauflösung ihren Platz einnehmen (39). Die Gestosen haben ihren Ursprung in der zur DIC führenden gesteigerten Thrombozytenklebrigkeit (137 b) und lösen auch einen latenten und/oder akuten Schock in utero aus. Im Schock war eine Steigerung der fibrinolytischen Aktivität festzustellen; auch konnte Heparin gleichzeitig mit Histamin nachgewiesen werden (152). Vorzeitige Placentalösung steht in Verbindung mit uterinen Hämorrhagien und ist typisch für intravasale Gerinnung (137 b, 212). Bei Gestose sind immer Fibrinthromben in der Placenta und auch in anderen Organen vorhanden, auch wenn sie andere Autoren nicht finden konnten (212). Dies läßt vermuten, daß die Fibrinthrombose die Basis der pathologischen Veränderungen bei diesen Syndromen ist.

Die Ursache der Veränderungen im Blutgerinnungsmechanismus und der pathologischen Veränderungen, die durch hämorrhagische Nekrosen ausgezeichnet sind, wurde durch mikroskopische Untersuchungen aufgezeigt (219).

SCHMORL (280) war unter den Ersten, welche die Fibrinthromben, die für diesen Krankheitsprozeß charakteristisch sind, beschrieben haben (219). McKAY (219) fand Fibrinthromben in 9 von 10 Gestosefällen. Bei Gestose tritt oft vorzeitige Placentalösung zusammen mit Infarkten, intervillöser Thrombose und Syncytio-

trophoblastdegeneration auf. Bei Gestose erscheinen die Fibrinablagerungen besonders in der Wand der Deciduagefäße, und in manchen Fällen tritt ein retroplacentares Hämatom in Form eines Blutpfropfens auf, der verschieden groß sein und die Chorionzotten mehr oder weniger zusammendrücken kann (219).

Die Möglichkeit, daß die Thromben vorhanden waren und dann durch Fibrinolyse zerstört wurden, sollte man aber auch beachten.

Die Fibrinthromben in diesen Fällen sind von spezieller Natur und bestehen aus bandförmigen, homogenen Fibrinmassen, die meist das Lumen der Gefäße verschließen. In manchen größeren Arteriolen bildet das Fibrin einen Überzug entlang der Gefäßwand dünn aus (212).

McKAY (212) fand bei Gestosepatienten ähnliche Veränderungen wie bei der generalisierten SHWARTZMAN-Reaktion. Toxisches Material, das plötzlich in den mütterlichen Kreislauf freigesetzt wurde, ist für die Fibrinablagerungen, die Hämorrhagien, Nekrosen und für die akuten klinischen Symptome wie Schock, Anurie, Hämorrhagien bei Gestose und vorzeitiger Lösung verantwortlich. Diese Ereignisse sind Manifestationen des SHWARTZMAN-Phänomens beim Menschen. Der Ablauf dieser Geschehnisse ist genau geregelt. Die Schwangerschaft verändert die Blutgefäße, die vorzeitige Lösung der Placenta setzt das "Toxin" in entsprechender Dosis aus der nekrotischen Decidua in den Kreislauf frei und löst so das Phänomen aus. Die SHWARTZMAN-Reaktion zeigt sich durch Fibrinablagerungen in vielen Organen. Hämorrhagien folgen, und bei entsprechender Hämorrhagienstärke kommt der Schock hinzu. Der Schock führt zur

Freisetzung von Fibrinolysin, das viele oder alle Fibrinthromben wieder auflöst.

Wenn man Gefäßveränderungen bei Gestose mit den Veränderungen bei abgestoßenen Nierentransplantaten vergleicht, findet man eine auffallende Ähnlichkeit der Befunde (83, 127). Beide sind durch fibrinoide Nekrose der Media, durch Intimahyperplasie und durch Infiltrate in und um die Gefäße herum gekennzeichnet.

Die sog. Shwartzman-Reaktion steht mit aller Wahrscheinlichkeit in direkter Verbindung mit der intravasalen Gerinnung (215) und kann durch Heparin verhindert werden (137 b).

Die Rolle des Blutgerinnungssystems bei der DIC wurde offenkundig, als THOMAS und GOOD (321) erkannten, daß die Fibrinablagerungen durch Heparin verhindert werden konnten. Auch SIMONS (298) tritt für die Heparinbehandlung ein. LUDWIG (198) hat bei Gestose erfolgreich mit Heparin therapeutisch eingegriffen. Heparin blockiert den Gerinnungsablauf und verhindert so das Fortschreiten der Fibrindeposition.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß unter bestimmten Voraussetzungen (Hypozirkulation bzw. Prästase im intervillösen Spalt bei uteroplacentarer Durchblutungsinsuffizienz, pathologische Veränderung der inneren Placentaoberfläche und Oberflächenaktivität mit Hyperkoagulabilität des intervillösen Blutes) die Placenta sehr viel Fibrinogen abfangen kann. Es tritt ein Verlust von Fibrinogen und anderen Gerinnungsfaktoren ein, die an der Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin beteiligt sind. Die progressive appositionelle Fibri-

nierung ist die Ursache einer Bilanzstörung im Gerinnungssystem. Der Nachschub von Fibrinogen, Prothrombin und Prothrombinumwandlungsfaktoren geht nicht so schnell vonstatten, wie der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren durch die Fibrinablagerungen.

Bei Spätgestosen tritt, wie schon erwähnt, eine erhöhte Aktivität des plasmatischen Gerinnungssystems auf (198), was damit erklärt wird, daß dem gesteigerten Verbrauch in der Placenta ein überschießender Nachschub aus den maternen Bildungsstätten der Gerinnungsproteine reaktiv folgt.

Bei Gestose kommt es zu einem Entgleisen der aufs Höchste beanspruchten hämostatischen Balance. Für die Beanspruchung eines dynamischen hämostatischen Gleichgewichtes spricht, daß schon in der normalen Schwangerschaft, erst recht aber in der toxämischen Schwangerschaft, das Gerinnungssystem nach der hyperkoagulablen Seite hin verschoben ist.

V. Das Fibrin in der Placenta und seine Beziehungen zur Spätgestose.

a) Verschiedene Theorien der Ätiologie der Spätgestose

Bei 12 % aller Schwangerschaften tritt eine Spätgestose auf (196), trotz dieser Tatsache sind Ätiologie und Pathogenese dieser Krankheit noch umstritten.

Auf der Basis des derzeitigen Wissensstandes kann man sagen, daß das Gestosesyndrom durch eine fortschreitende Unzulänglichkeit zwischen den essentiellen Stoffwechselerfordernissen der sich entwickelnden Schwangerschaft und der Möglichkeit ihres Auftretens ist.

Sauerstoff wird als Hauptmetabolit betrachtet. Das physiologische Gleichgewicht hängt von einer normalen Nachfrage und von drei bestimmten, sich ergänzenden Dingen ab: entsprechende Aufnahme korrekter Transport, und normale Aufnahme am Bestimmungsort. Excessive Nachfrage und/oder inadäquate Versorgungs- oder Aufnahmemöglichkeit zerstören dieses Gleichgewicht und führen zu einer Serie kompensatorischer Veränderungen. Der progressive Charakter dieser Erfordernisse und die Grenzen des Schutzmechanismus führen zu einem dekompensierten Zustand, dessen unmittelbare Folge uterine und placentare Hypoxie, gefolgt von Trophoblastschäden sind. Diese letzte Konsequenz ist der Endpunkt der verschiedenen biologischen Probleme.

Zusammenfassend sind vier Faktoren von entscheidender Bedeutung für die Ätiologie der Gestose (196):
1. Ernährungsstörung der uteroplacentaren Einheit,
2. Uterine, vaskuläre Faktoren,
3. Gefäß-und/oder Nierenerkrankungen,
4. Verschiedene unspezifische Faktoren (z.B. Diabetes).

Man muß darauf achten, daß man zwischen prädisponierenden, auslösenden und unmittelbar ursächlichen Faktoren zu unterscheiden hat, wenn man die Ätiologie der Gestose erforscht (251).

Es gibt eine nahezu unüberschaubare Fülle von Hypothesen und Theorien zur Ätiologie der Spätgestose. Die Schwierigkeiten in der Aufklärung der Ätiologie der Gestosen bestehen auch heute noch. Dies liegt zu einem guten Teil daran, daß im wesentlichen drei im Organismus nachweisbare Veränderungen auf einen gemeinsamen ätiologischen Faktor zurückgeführt werden sollten:

1. Die allgemeine Vasokonstriktion,
2. Die Natrium- oder Wasserretention,
3. Die morphologischen Organveränderungen (157).

Aus diesen Gründen scheiden eine große Anzahl älterer Gestosetheorien aus. Es seien die Versuche eines Nachweises von Toxinen - die es nicht gibt - erwähnt (BUMM und PAGE) sowie die Theorien, die Veränderungen des endokrinen, mütterlichen und fetalen Stoffwechsels umfassen (52, 251, 288, 297, 300).

Eine Bedeutung hinsichtlich der Placentafunktion ist all diesen Befunden nicht abzusprechen. Sie kommen jedoch als primäre Ursache der Gestose nicht in Frage. Das gleiche gilt auch für mütterliche und fetale Stoffwechselprodukte.

Die Nierentheorie nimmt unserer Meinung nach eine gewisse Sonderstellung ein, nicht als Ursache der Gestose, sondern als Reaktionsort im gestotischen Geschehen. Wenngleich die Anschauungen von FAHR, VOLHARD, LUBARSCH und anderen (zitiert bei 157) nicht für die Gestose sui generis zutreffen, wird angenommen, daß es sich um eine besondere Form der Glomerulonephritis handle. Eine Inkompatibilität der Blutgruppen ließ in großen Statistiken keine signifikant höhere Gestosehäufigkeit erkennen (5). Eine Zwischenstellung als auslösende Ursache der Gestose nimmt die Antigen-Antikörperreaktion ein, da damit eine gestörte Immunität zwischen der fetoplacentaren Einheit und der Mutter ausgedrückt wird (176, 354). Gerade in jüngster Zeit wurden auf immunologischem Gebiet die Untersuchungen im Zusammenhang mit Gestosen intensiviert (12, 35, 77, 78, 79). Es konnten Gewebsantikörper gegen Placenta, Leber und Nieren nachgewiesen werden. Obwohl es bis

heute nicht gelungen ist, auf immunologischer Basis einen ätiologischen Faktor der Gestose zu finden, deuten viele Reaktionsabläufe und vor allem morphologische Veränderungen in verschiedenen Organen auf diese Möglichkeiten hin.

Erinnert sei aber an das morphologisch bereits lange wohldefinierte Krankheitsbild der fetalen Erythroblastose, das die Klärung seiner Ätiologie serologischen bzw. immunbiologischen Forschungen verdankt und viele Parallelen zur Gestose aufweist.

MASUGI (211) nimmt auf Grund der Nierenveränderungen analog der Glomerulonephritis eine allergische Ätiologie der Gestose an. Als Resume zahlreicher diesbezüglicher experimenteller Untersuchungen muß darauf verwiesen werden, daß Nierenbefunde ähnlich der akuten diffusen Glomerulonephritis sowie Leberschäden mit Hämorrhagien und Nekrosen unspezifische Veränderungen einer Antigen-Antikörperreaktion bei verschiedensten Antigenen darstellen und das Primat einer sich an den Gefäßen abspielenden sog. sessilen Antigen-Antikörperreaktion anzunehmen ist (176, 260). Hierbei dürfte nach KLINGE und KNEPPER (171) erst die Gefäßalteration mit Stase die Möglichkeit einer Reaktion des im Blut kreisenden Antigens mit dem Antikörper des sensibilisierten Gewebes geben.

ZANGENMEISTER (370) behauptete, daß das Krankheitsbild durch eine abnorme Kapillardurchlässigkeit eingeleitet würde. Ebenso erwägen GOVAN und MAKHERJEE (128) nach dem Befund von 20 Eklampsielebern, die gleichartigen Gefäßveränderungen bei maligner Hypertonie und nach eigenen Tierexperimenten eine primär vasale Genese der Gestose. Ähnliche Veränderungen des Endo-

thelapparates bei Gestose und Anaphylaxie veranlaßten DOMAGK (88), eine gemeinsame Noxe dieser beiden Erscheinungsbilder in parenteral aufgenommenem Eiweiß zu sehen. McKAY (212) diskutiert Beziehungen zu einem generalisierten SHWARTZMAN-Phänomen mit intravasaler Fibrinbildung in der Ätiologie der Gestose. Auch SCHNEIDER (282) nimmt ursächlich Fibrinembolien an. Bei Deutung der Gefäßveränderungen von Fibrinausfällung auf Grund allergischer Reaktion ist ein Hinweis auf die pathologisch ähnlichen Gefäßbefunde beim akuten Rheumatismus angebracht (170, 270). KLINGE (170) beschreibt für das akute Rheumastadium u.a. ein schleimiges Ödem mit und ohne fibrinoide Infiltration der Gefäßwand. Eine Parallele auf Grund allergischer Gefäßveränderungen ist ätiologisch bei weiter Fassung des Allergiebegriffes gegeben.

Zusammenfassend lassen sich letztlich zwei Theorien zur Eklampsiegenese deklarieren, die das Versagen des mütterlichen Organismus in der Gravidität entweder als eine hormonelle Dysreaktion oder als eine allergische Reaktion gegen fetales oder placentares Eiweiß auffassen. Das Substrat beider Noxen liegt im Gefäßsystem, worauf zahlreiche Untersuchungen der Literatur hinweisen (176).

b) Die Placenta als Mittelpunkt der Gestosetheorien

VEITH (331) war der Erste, der die Placenta in den Mittelpunkt der Gestoseätiologie stellte. Danach sollen bei Lösung von Einzelzellen oder ganzen Zotten die für die Eklampsie entscheidenden Toxine entstehen. HOFBAUER (149) und FREUND (118) erkannten durch ihre Eklampsieforschung die fermentativen Zusammenhänge und rückten die Placentatheorie der Eklampsie in den Vordergrund.

Der Nachweis tiefgreifender Störungen im hormonalen Gleichgewicht und morphologisch faßbarer Veränderungen in der Placenta bei Spätgestosen hat dieses Organ in letzter Zeit erneut in den Mittelpunkt der Forschung gerückt. Die von einigen Autoren(20, 21, 282, 311, 317, 322, 323) für Spätgestosen als charakteristisch beschriebenen anatomischen Befunde in der Placenta differieren jedoch in wesentlichen Punkten. Einige z.Zt. diskutierte placentare Entstehungstheorien können daher nur im Zusammenhang mit den ihnen zugrundegelegten morphologischen Befunden und ihrer Deutung verstanden werden (199 d, 322) (siehe Anhang).

Die Placentatheorie sucht also den Ursprung der Gestose in der Placenta. Eine große Anzahl von Forschern hat ausführlich die Morphologie der Placenta bei Gestose studiert, aber häufig dieselben morphologischen Begriffe lediglich anders bezeichnet (21, 130, 325, 368, 372). Daß die Placenta eine Kardinalstellung für die Pathogenese der Gestose hat, kommt schon dadurch zum Ausdruck, daß nach ihrer Entfernung die Gestose meist eine schnelle Besserung erfährt (243). Es ist klar, daß der Hang zur Gestose direkt proportional ist, zum Ausmaß der Funktion des Placentagewebes. Die meisten Berichte über die Ätiologie der Gestose, in denen der Placenta eine ursächliche Rolle zugeschrieben wird, sehen die Ätiologie in den degenerativen Veränderungen der Placenta. Die Produkte dieser degenerativen Erscheinungen führen dann zu einer Serie von Ereignissen und schließlich zur charakteristischen Symptomatologie der Gestose. PAGE (249) glaubt, daß eine große Zahl von Extrinsic- und Intrinsic-Faktoren auftreten, welche die Ernährung der Placenta gefährden

und durcheinanderbringen. BURSTEIN (60) sieht die Ursache der Gestose in toxischen und allergischen Effekten von Degenerationsprodukten der Placenta. Mikroskopisch fand man in den Schnittpräparaten Veränderungen wie Fibrinablagerungen, Hyalinisierung, Sklerosierung des Stützgerüstes, sekundäre Erscheinungen, Stauung und Nekrose der Chorionzotten sowie Gefäßverschlüsse durch Spasmen oder Einengung durch Fibrinoidablagerungen, oder übermäßige Verdickungen der kleinen Arterien. Diese Umwandlungen stellen histologische Vorgänge dar, die in jeder reifen Placenta gefunden werden können. Der Unterschied gegenüber Normalfällen besteht in ihrem raschen und plötzlichen Auftreten (226). THOMSEN (322, 323), SALVATORE (276) und WRIGHT (362) fanden bei Gestose Infarkte, Basalplattenhämatome, Nekrose des syncytialen Epithels, fibrinoide Degeneration von Einzelzotten oder ganzen Zottenkomplexen, Placentahämatome und vermehrte Blutfülle im intervillösen Spalt.

Die Zerreißung eines größeren Gefäßes oder mehrerer Gefäße kann zu einer vorzeitigen Lösung der Placenta führen. Im Bereich eines Basalplattenhämatoms werden größere Mengen Thrombokinase aus der Decidua frei, die in den mütterlichen Kreislauf gelangen. Die aus der Decidua stammende Thrombokinase führt im Organismus der Mutter zu disseminierter intravasaler Gerinnung, die die klinischen Symptome der Gestose auslösen soll. SCHNEIDER (282) glaubt, diese Thrombosierung nachgewiesen zu haben, indem er erniedrigte Fibrinogenwerte im Blut bei Eklampsien fand.

In neuerer Zeit wurden zu dem vermehrt Implantationsschäden und Reifungsschäden bei Gestoseplacenten (172, 111) und zusätzlich Reifungsstörungen bei Gestoseplacenten (111) gefunden.

In jüngster Zeit hat MISCHEL (227) zur Stützung der Theorie von der placentaren Genese der Gestose Veränderungen im Mineralhaushalt der Gestoseplacenten studiert. Er fand signifikante Unterschiede im Wassergehalt und in der Trockensubstanz zwischen Placenten aus normalen und durch eine Gestose komplizierten Schwangerschaften.

MAGARA (203) isolierte aus der Placenta eine Substanz, die u.a. über intraplacentare und intrauterine Blutungen zur vorzeitigen Lösung der Placenta führen kann. Wichtig ist die Feststellung, daß bei graviden Tieren die einmalige Applikation einer derartigen Substanz, die aus dem Harn von Gestosepatientinnen gewonnen wurde, auch in geringer Dosis einen hypertensiven Effekt erzielen kann, während bei nichtträchtigen Tieren nur eine hohe Dosis die gleiche Wirkung hat.

c) Gefäßveränderungen, ihre Folgen und ihre Bedeutung für die Ätiologie der Spätgestose

Nach Meinung mehrerer Autoren hat vor allem die arterioläre Vasokonstriktion eine pathophysiologische Bedeutung. Die Untersuchungen von DE MARIA (81) ergaben, daß in Gestoseplacenten weniger MAO und bei Präeklampsie weniger DOPA vorhanden ist. Die Vasokonstriktion rührt von der Gegenwart solcher Amine her. Welches der vasokonstriktorischen Hormone für die arteriole Konstriktion verantwortlich ist, ist nicht bekannt.

DIXON und ROBERTSON (86, 87 a) haben an einem großen Material von Kaiserschnittplacenten die mikroskopischen Veränderungen des Placentabettes studiert und bei Hypertonikerinnen an den Arteriolen Intimahyper-

plasie, Hyalinose und Mediadegeneration beobachtet. Diese Veränderungen sind bei Gestose sehr viel ausgeprägter (371). Auch die Myometriumarterien zeigten eine beschleunigte Media- und Intimahyperplasie mit deutlichem Anstieg des Bindegewebsanteiles in der Gefäßwand, Stenose und manchmal sogar totale Obliteration des Lumens. Die deutliche Hyperplasie macht die Spiralarterien mehr prominent. Die Verschlechterung des klinischen Zustandes der Gravida ist bedingt durch die Veränderungen der Uterusgefäße (87 a, 90). Ähnliche Veränderungen wie in den Uterusgefäßen fanden sich auch in Deciduaarteriolen. Nekrose, akute Arteriitis, Mediadegeneration, Intimahyperplasie und Hyalinose sind von mehreren Autoren beschrieben worden (87 a, 90, 266, 289). Fibrinoide Degeneration der Wände der Spiralarterien und eine Arteriosklerose der Gefäße können in ein und demselben Gefäß auftreten, aber auch in verschiedenen Gefäßen (212). Die Veränderungen gehen parallel zur Schwere der Gestose (48, 86, 90, 110 a, 110 b, 276). Die Gefäßveränderungen bei Gestose treten wesentlich akuter auf als etwa bei Hypertonie. Das erste Stadium der Gefäßveränderungen ist eine akute fibrinoide Nekrose. Anschließend tritt bei Gestose eine Infiltration der Gefäßwand mit Lipophagen auf, was als "akute Arteriolitis" bezeichnet wird (87 a, 87 b, 143), die über eine Proliferation der Intima nahezu zu einem kompletten Verschluß des Gefäßlumens führt. Ursprünglich glaubte HERTIG (143), daß die Schädigung pathognomonisch sei für die Gestose und die dabei auftretende vorzeitige Lösung. 1950 aber berichtet HERTIG von denselben Schäden bei essentieller Hypertonie und Glomerulonephritis mit Pfropfgestose. ZEEK und ASSALI (371) stimmten mit HERTIG ursprünglich überein und gaben

der Gefäßschädigung den Namen "akute Atherose". Nach DIXON (87 a, 87 b) handelt es sich bei den Gefäßveränderungen um eine echte Arteriolennekrose, bei der die Lipophageninfiltration sekundär in Erscheinung tritt. Diese Veränderungen können schnell auftreten; sicher in weniger als 10 Tagen vor dem Eintreten der Eklampsie (87 a, 87 b).

Auf jeden Fall kann man unter Berücksichtigung der Meinung von BROWNE, McLURE und VEALL (52) sagen, daß die Atherose und Arteriosklerose der Spiralarterien ein entscheidender Faktor für die Reduktion der Blutversorgung der Placenta und des intervillösen Raumes darstellt. Die Durchblutung des intervillösen Spaltes ist bei Gestose auf 1/3 des normalen Ausmaßes reduziert (55).

HÖRMANN (147) beschreibt als für die Gestose charakteristisch Zirkulationsstörungen im Intervillum, das er als anatomisch stabiles dreidimensionales, intervillöses Kapillarsystem auffaßt (s. oben). Bei Eklampsie findet er ein prall mit Blut gefülltes Intervillosum und spricht von einer Apoplexie des intervillösen Kapillarsystems (148 b). COX (73) stellt ebenfalls fest, daß die Durchblutung des intervillösen Kapillarsystems und das Diffusionsvermögen der Placenta bei Gestosen abnimmt.

Bei Gestose ist ein Vorherrschen der funktionellen Gefäßveränderung zu erkennen, die durch Ruptur der Arteriolen in der Decidua manifest werden können. Es besteht kein Zweifel, im Vergleich zu normalen Placenten weist die Gestoseplacenta eine erhöhte Anzahl und Menge von Fibrinablagerungen (142, 204, 205),

Kapillaranschoppung und proliferative Endarteriitis, Atheromatose (21, 48, 179, 204, 207) auf. Die Beurteilung der Beobachtung von Gefäßspasmen für die Ätiologie der Gestose ist schwierig, da es sich zumindest im Frühstadium um funktionelle Veränderungen handelt, die sich nur schwer erfassen lassen.

Die Alteration des Gefäßsystems hat eine maßgebliche Bedeutung für die Entstehung der Gestosesymptome. Bei den Gestosen ist die Durchblutung der Placenta durch derartige Gefäßspasmen vermindert (52, 119, 160, 184, 232).

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die Ätiologie auf die uterine und placentare Zirkulationsstörung mehr und mehr konzentriert. Anlaß dazu waren die Erkenntnisse, daß eine häufigere Gestosefrequenz in jenen Schwangerschaften auftrat, die eine erhöhte Wandspannung (Gemini, Hydramnion) oder eine Erkrankung mit Gefäßveränderungen (Hypertonie) aufwiesen. Daraus entstanden die sog. Spannungstoxikose- und vaskuläre Gestosetheorien (9, 22, 33, 234, 316). Beiden gemeinsam ist das Auftreten der uterinen Minderdurchblutung mit folgender Hypoxämie:

Es wurde vielfach die Theorie erörtert, daß eine chronische uterine Ischämie ein ätiologischer Faktor für die Gestose ist (8, 23, 26, 85, 146, 313). BEKER (26) stellte die Theorie auf, daß die Ursache der Gestose eine Anomalie der hämodynamischen Balance ist (26, 34, 266), die durch erhöhten Gefäßwiderstand in den Arterien verursacht wird und die maximal auf der Placentaseite zur Wirkung kommt.

Mehrere Autoren fanden nach ihren Untersuchungen, daß die placentare Ischämie und nicht die uterine Ischämie der essentielle Faktor für die Produktion der Gestoseerscheinung ist (23, 32, 210, 371). BROWNE,McCLURE und VEALL (52) fanden eine beträchtliche Reduktion des Placentarkreislaufes bei Patienten mit Gestose. MORRIS und OSBORNE (232) zeigten, daß die Schwere der Gestose proportional zum Grad der Reduktion des Kreislaufes in Uterus und Placenta ist. HUNTER und HOWARD (155) fanden eine Substanz mit charakteristischen Eigenschaften ähnlich Renin, die Hypertonie zur Folge hat, und nannten diese Substanz "Hysterotonin". Hysterotonin fand man in der Decidua, im mütterlichen Plasma, im Fruchtwasser der Gestosepatienten, aber nicht in der Placenta.

Anscheinend sind Placenta und Nieren die zwei kritischen Gebiete bei Gestose. BROWNE und CLURE (53, 54) haben durch Versuche mit Natrium ^{24} festgestellt, daß die Gestoseplacenta nur noch ein Drittel ihres normalen Blutstromes aufweist. Neuerdings glauben diese Autoren, daß die Ischämie zwar nicht die Ursache der Gestose, aber der Trigger für die Auslösung der Gestose ist. Folgende drei Punkte lösen nach ihrer Meinung die Gestose aus:

1. Uterine Ischämie (22, 23, 26, 277),
2. Placentare Ischämie (20, 22, 23, 249, 369),
3. Ein uterorenaler Reflex (305, 306).

Durch die Abnahme der mütterlichen Blutversorgung setzt die Placenta einige chemische Substanzen frei, die bei gefährdeten Patienten die Gestose hervorrufen (60). Experimentell wurde festgestellt, daß man bei Catecholamingaben eine deutlich schnellere Reaktion bei der Entwicklung einer Gestose als bei normalen

Schwangerschaften hat. Obduktion und Histologie eines Falles von Eklampsietod von Mutter und Kind ergibt die Annahme eines generalisierten Gefäßwandschadens in der Pathogenese des Krankheitsbildes der Eklampsie. Im Rahmen der Theorien zur Ätiologie der Schwangerschaftstoxikose ist daher das Primat einer auf das Gefäßsystem wirkenden Noxe zu bestätigen.

Einige Untersuchungen über Gefäßveränderungen bei Gestose gingen von völlig anderen Gesichtspunkten aus, kamen aber bezüglich der Blutversorgung der Gestose zu ähnlichen Ergebnissen wie diese Autoren, die bisher erwähnt wurden. BIENIARZ (34) vermutete vor einigen Jahren, daß die Gestose durch Störungen des uteroplacentaren Kreislaufes ausgelöst würde, die wiederum durch den hohen Sitz der Placenta bedingt sei. MURESAN (236) unterstützte in jüngster Zeit diese Hypothese, weil er auch statistisch sichern konnte, daß eine Spätgestose nur ausnahmsweise bei Frauen mit einer Placenta praevia zu beobachten ist. Durch Anwendung der Korrosionstechnik nach vorheriger Füllung des fetalen Gefäßapparates mit flüssigem und dann kalt polymerisiertem Kunststoff fand man auffallende Unterschiede zwischen Gestoseplacenten und Placenten aus ungestört verlaufenden Schwangerschaften. In den Gestoseplacenten traten unregelmäßige und häufige Gefäßverzweigungen auf, zahlreiche Krümmungen der Gefäße und schließlich häufige Überkreuzungen von Arterien und Venen (243). Weiterhin vertritt NOLD (243) den Standpunkt, daß diese zahlreichen Anomalien des Gefäßverlaufes sich hämodynamisch ungünstig auf den fetalen Kreislauf auswirken müssen. CLAVERO NUNEZ (66) stellte durch planimetrische Untersuchungen fest, daß die Oberfläche der Placentakapilla-

ren bei Gestosen und Übertragungen signifikant verkleinert war.

Zahlreiche Berichte (8, 52, 54, 86, 87 a, 87 b, 163, 198) zeigten also einen abnehmenden uterinen und placentaren Kreislauf und eine gestiegene Anzahl von Erscheinungen und Läsionen an den Gefäßen der uteroplacentaren Einheit im Zusammenhang mit Gestose.

Der primär auslösende Faktor der Gestose liegt in der Placenta, und zwar in Störungen des uteroplacentaren Kreislaufs (236) und damit in der minderversorgten uteroplacentaren Einheit (198).

d) Hämostaseologische Probleme bei Spätgestose

Im maternen Blut ist bei Spätgestosen und Präeklampsie eine erhöhte Aktivität des plasmatischen Gerinnungssystems nachzuweisen, was man dadurch erklären konnte, daß dem gesteigerten Verbrauch in der Placenta der überschießende Nachschub aus den maternen Bildungsstätten der Gerinnungsproteine reaktiv folgt (198). Bei Gestose treten je nach Schwere des Erscheinungsbildes mehr oder weniger stark erhöhte Fibrinspaltproduktpegel auf, die sich von den Placentaschäden (Infarkten) bei Gestose ableiten (243, 244, 362).

In der Literatur führte man den Nachweis, daß fibrinoide Gefäßveränderungen mit Gestose in Verbindung stehen (s. oben). Besonders im Glomerulus wurden diese Gefäßveränderungen gefunden und man glaubte, als Folge davon die Gestose sehen zu müssen (305, 306). Eine andere Theorie über die Ursache der Gestose auf dem Gebiet der Hämostaseologie stellteSCHNEIDER (282) auf.

Er glaubt, daß es in der Placenta z.B. durch den Druck auf die Zotten und intervillösen Kapillaren zur Thromboplastineinschwemmung kommt (282, 336 a, 336 b), wodurch es wiederum zur Fibrinausfällungen im mütterlichen Kreislauf und in den parenchymatösen Organen kommt. Die postpartale Eklampsie erklärte er mit den Fibrinausfällungen in der Leber und Niere, die zur Organischämie, zur Zellnekrose und schließlich zu den eklamptischen Krampfanfällen führen.

Man kann festhalten, daß das Thromboplastin, das die Basis von McKAYs (218, 219) intravasaler Gerinnungstheorie für die Entstehung der Gestose ist, auch aus offenen placentaren Infarkten freigesetzt wird oder von den degenerierten Trophoblastzellen, die anscheinend in Zusammenhang mit den fetalen Fibrinablagerungen in den mütterlichen Räumen stehen (336 b). Die postpartale Gestose kann nicht anders erklärt werden als durch Retention von Deciduateilen (336 b). Die Placenta, Trophoblastzellen und das Chorionepithel scheinen die einzig echte Quelle des Thromboplastins zu sein, das den Gerinnungsprozeß auslöst. Die Theorie, daß die Gestose durch intravasale Gerinnung ausgelöst wird, kann als einzige das in den angeschwollenen Endothelzellen liegende Immunofibrin erklären, wobei es sich bei dieser Endotheliose nicht um ein Kennzeichen per se handelt (336 b).

Die Zahl der partiellen Placentalösungen bei Gestose war bei weitem größer als bei anderen Patienten; sie wuchs mit der Schwere der Gestose an. YOUNG (368) erkannte schon 1914, daß die retroplacentaren Hämatome in Zusammenhang mit Placentarinfarkt und Gestose stehen.

Die Voraussetzung, daß es eine Beziehung zwischen Gestose und vorzeitiger Lösung gibt oder daß der Vorgang der intravasalen Gerinnung durch die vorzeitige Lösung damit in Verbindung steht und ein ätiologisches Moment für die Gestose sein kann, ist gegeben (212, 281, 282, 249).

Bei Lebewesen, bei denen man künstlich Krämpfe hervorruft (100), und bei Patienten mit Elektroschocktherapie trat eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität auf. Nach Gestosekrämpfen fand man hohe Fibrinspaltproduktspiegel, die fibrinolytische Aktivität blieb aber unterdrückt (39).

McKAY (219) fordert, daß bei Präeklampsie eine geringgradige intravasale Gerinnung auftritt und daß die Krämpfe das Ergebnis einer plötzlichen Thrombozytenzusammenballung und Bildung von Thrombozyten- und Fibrinthromben sei, welche die zerebrale Mikrozirkulation beeinflussen. Das Auftreten von anormalen Fibrinspaltproduktspiegeln läßt vermuten, daß die intravasalen Fibrinablagerungen und die Fibrinolyse bei Gestose in verschiedenem Maß auftritt (39). Das klinische Erscheinungsbild hängt von der Balance zwischen Gerinnung und Fibrinolyse ab. Thrombotische Gefäßverschlüsse und ein Defekt in der Hämostase sind die mögliche Folge (39).

e) Die Beziehung zwischen Placentarinfarkt und Gestose

Die in der reifen Placenta in den letzten Wochen der Gravidität sehr häufig nachweisbaren Nekrosen und Verödungsbezirke sind mehrfach Gegenstand anatomischer Untersuchungen sowohl von gynäkologischer als auch von anatomisch-pathologischer Seite gewesen. Wenn man die Obstruktion der mütterlichen Zirkulation als Ur-

sache der Placentarinfarkte akzeptiert, verdient die Verbindung dieser Läsionen mit der Gestose Beachtung.

Im letzten halben Jahrhundert ist über die Zusammenhänge zwischen Spätgestose und Placentarinfarkt eine Vielzahl von Publikationen erschienen. Die Resultate dieser Studien sind meist schwierig zu interpretieren und schlecht miteinander zu vergleichen, weil die Terminologie häufig undeutlich oder überhaupt nicht umschrieben ist. Das gilt sowohl für den Begriff Spätgestose als auch für den des Placentarinfarktes.

Es würde zu weit führen, hier sämtliche Infarktdefinitionen, Infarktursachen, alle Erscheinungen, die in der Literatur als Infarkte bezeichnet wurden und sämtliche Infarkteinteilungen, nach den verschiedensten Gesichtspunkten aufzuzählen. Die Fibrinablagerungen in den Wänden der maternen uteroplacentaren Gefäße bzw. die fibrinreichen Thromben, durch welche die einzelnen Gefäße verschlossen sind und die sich auf die geschwollene Intima aufsetzen, führen in der placentaren Versorgungsregion dieser Gefäße zu roten Infarkten. Die rote Infarzierung entsteht dabei durch Einstrom von Blut in die blockierte Versorgungsregion des intervillösen Spaltes aus nichtblockierten Nachbarbezirken (198). Diese Infarkte wurden folgerichtig als "primäre Infarkte" bezeichnet (198), weil sie unmittelbar auf uterine Gefäßverschlüsse zurückgeführt werden können. Die primären Infarkte entstehen ohne vorausgehende Veränderung der Tertiärzottenüberzüge, primär infolge einer Durchblutungsblockade in maternen Uteruswandgefäßen. Es kommt durch die Gefäßwandverschlüsse und -verengungen zu einer Durch-

blutungsinsuffizienz im Versorgungssegment im intervillösen Spalt, für das dieses betroffene Gefäß zuständig ist. Diese Durchblutungsinsuffizienz im intervillösen Spalt kann zur segmentalen uteroplacentaren Ischämie führen, die nach den obigen Berichten in der Literatur humorale pressorische Raktionen hervorruft bzw. zur Störung des hormonellen Gleichgewichtes und zur vermehrten Ausscheidung vasokonstriktorischer Substanzen führt. Diese Reaktionen verstärken ihrerseits wiederum den initialen Arteriolenspasmus, so daß sich ein erster circulus virtiosus schließt.

Die oft erwähnten weißen Infarkte der Placenta haben ihre Ursache in einem wesentlich länger dauernden Prozeß, der sich vor allem an den Placentarzotten abspielt. Die starken Gefäßveränderungen bis zur fibrinoiden Wandnekrose bei Gestose drosseln, wie schon erwähnt, den Blutzufluß zum intervillösen Spalt und schädigen dadurch die Zottenernährung (206, 207). Untersuchungen von BECKER und BLEYL (24) haben noch einen neuen Gesichtspunkt in diese Diskussion gebracht. Sie betonen wie HÖRMANN (148 b) die erhebliche intervillöse Hyperämie. Darüber hinaus verzeichnen sie aber die Bildung vermehrter Zottenknospen am Syncytium. Die an den Zotten gefundene Veränderung, die dem Alterungsprozeß der reifen Placenta entspricht, ist bei Gestoseplacenten ausgedehnter und intensiver und entsteht schneller (226). Auch hier gilt: Je schwerer die Gestose, desto schwerer die Veränderungen. Die degenerativen Vorgänge in der Placenta sind primär für das Krankheitsbild der Gestose verantwortlich (226).

Die Bindegewebsdichte und Überreife der Zotten mit zusätzlichen Zottenverzweigungen (20, 195, 276, 371, 372) und die histologischen Veränderungen der Chorionzotten sowie die Cytotrophoblastveränderungen und die Syncytiotrophoblastdegeneration gehören zu den regelmäßigen Befunden bei Gestoseplacenten. FOX (109) hält es für möglich, daß sowohl bei der normalen Schwangerschaft als auch bei Gestose eine Antigen-Antikörperreaktion im Trophoblasten vor sich geht, die zur fibrinoiden Nekrose führt. Diese Theorie wird durch Auffinden von Gammaglobulinen in Plazentarzotten gestützt. Bei Gestose handelt es sich aber anscheinend um eine stärkere Antikörperreaktion, so daß es zu einem Anstieg der fibrinoiden Nekrose kommt.

Die Basalmembran in den Zotten der Gestoseplacenten ist verdickt, vor allem, wenn die Zotten fibrinbesetzt sind. Die großen und dicken Fibrinablagerungen auf den Zotten treten bei Gestose häufiger auf als bei normalen Placenten. Im intervillösen Spalt ist eine große Menge Fibrin abgelagert; es liegt entweder konzentrisch oder zufällig verteilt um die Basalmembran des Trophoblasten, um Kapillaren und interstitielle Zellen herum (4).

Die degenerativen Veränderungen des Syncytiums der Gestoseplacenta im 3. Trimester wurden im Detail beschrieben (144, 214, 357). Im Bereich des Syncytiums finden sich vermehrt Fibrinablagerungen, besonders subchorial mit Zeichen beschleunigten Alterns der Zotten. Dieser Vorgang erklärt die frühzeitige Abnahme von Natriumtransport bei Gestose (106).

JEFFCOATE (159) und SCOTT (286) haben die Aufmerksamkeit bezüglich der proliferativen Veränderungen am Cytotrophoblasten auf die Diskussion um den placentaren

Faktor für die Pathogenese der Gestose gelenkt. Die proliferativen Veränderungen am Cytotrophoblasten treten bei Gestose 10 - 15 mal häufiger auf als bei der normalen Schwangerschaft (204) und es wurde beobachtet, daß bei Gestose die Veränderungen,wie etwa der Verlust der Basophilie und der Verlust der Trophoblastdecke der Zotten, deutlicher und früher auftritt (112, 196, 204, 205, 254), als dies bei normalen Schwangerschaften der Fall ist, wo es gewöhnlich in der 38. - 41. SSW dazu kommt (normal 28. - 31. SSW).

Zusammenfassend zeigt die Placenta bei Gestose der Mutter vorwiegend die Form des "intercalaren Ramifikationsdefektes" (111). Der Dysplasie des Trophoblasten entspricht eine funktionelle fermentative Minderwertigkeit des Chorion, die sich im mangelhaften Abbau von Deciduaresten und Fibrinoid äußert (111).

Der histologische Befund einer Gestoseplacenta ist durch Blutfülle im intervillösen Spalt, vermehrten Syncytiotrophoblastknospen, ungenügender Umwandlung der Kapillaren in Sinusoide, Vermehrung der syncytiosinusoidalen Stoffwechselmembranen, reichlich Fibrinablagerungen, Verdichtung des Zottenstromas und faserreichen Stromazügen zwischen Syncytiotrophoblast und Sinusoiden gekennzeichnet (24).

Fibrinöse Degeneration der Zotten, leere Kapillaren, syncytiale Proliferation und zelluläre Infiltration im Bereich der Zottengefäße, Infarkte und Herdnekrosen im Zottengebiet treten bei Gestose häufig auf (225).

Im Versorgungsgebiet eingeengter Spiralarterien wird der Syncytiotrophoblast, wie oben erwähnt, vielfach

verschmälert gefunden und ist lichtmikroskopisch an manchen Stellen nicht mehr zu erkennen. Das fetale Zottenstroma mit fibröser Degeneration liegt frei (225). An der sekundär appositionellen Deposition von Fibrin entlang dieser Defekte an den Zotten wird offenbar, daß an diesen Stellen Oberflächenaktivität mit nachfolgend vermehrtem Umsatz von Gerinnungsfaktoren aus dem maternen Blut des intervillösen Spaltes vonstatten geht. Die Tertiärzotten werden von ringförmigen Fibrinappositionen eingeschnürt (199 a); sie lassen zunächst noch keine Störung der Durchblutung erkennen. Die normalerweise aus Trophoblastsprossen bestehenden Zottenbrücken treten jetzt auch in Form von Fibrinbrücken auf, die bei dichter Lagerung und Netzbildung ein sicher pathologischer Befund sind und zur Verödung verschieden großer Bezirke des intervillösen Spaltes führen. Die Fibrinbrücken wachsen durch fortgesetzte Freisetzung von Thrombinspuren, aus den sich retrahierenden Fibrindepots, wie gemischte Thromben,und schließen noch intakte Nachbarzotten ein, wobei sie an Trophoblastsprossen anhaften (198).

Bei älteren Fibrinthromben finden sich endothelähnliche Überzüge, wie man sie von wandständigen Thromben in den Körperschlagadern kennt. Durch diese endothelähnliche Schicht wird dem Fibrin und den Thrombozyten die für seine Anhaftung nötige inhomogene Oberfläche genommen (162). Es kommt dadurch zu einer Selbstbegrenzung dieses Prozesses, die aber nur bei erhaltener Strömung in diesem Segment des intervillösen Spaltes gesichert ist; die fortschreitende fibrinöse Verödung des Austauschraumes der Placenta wird dadurch gestoppt.

Durch die perivillöse Fibrinierung kommt es neben der Verbreiterung der Diffusionsstrecke zwischen maternem und fetalem Blut durch das sekundäre Verkleben von

Tertiärzotten mit den Fibrindepots zu einer Verkleinerung der Austauschfläche der Placenta. In der reifen Placenta bei komplikationsloser Schwangerschaft auftretende Infarkte liegen meist marginal (219).

Es entstehen Zottensequester und weiße Infarkte (198) mit Kennzeichen der Zellnekrose, in deren Gebiet die fetale Zirkulation versiegt (322, 323). Dieser geschilderte Prozeß der Entstehung der weißen Infarkte erfordert eine wesentlich längere Zeit als die Bildung der roten primären Infarkte, was an der appositionellen Fibrinierung des alterierten intervillösen Spaltes abzulesen ist (198). Diese Form der Infarzierung, die in der Regel noch zur Verfettung und Verkalkung führt, bezeichnet LUDWIG (198) als sekundäre Infarzierung im Gegensatz zu der frühen morphischen Reaktion des Zottengewebes auf materne Gewebsverschlüsse (primäre Infarzierung). Der sekundären Infarzierung geht die Alterung des Syncytiotrophoblasten durch Hypozirkulation im intervillösen Spalt voraus. Die nach der Sekundärinfarzierung eingetretene Durchblutungsinsuffizienz der Placenta schließt einen zweiten circulu-vitiosus, der humorale pressorische Reaktionen unterhält, wobei die Abgabe pressorischer Substanzen davon abhängt, daß intaktes Placentagewebe erhalten geblieben ist.

"Die Unterscheidung von primären und sekundären Infarkten anstatt der verbreiteten Klassifizierung in rote und weiße Infarkte der Placenta stellt eine pathogenetisch abgeleitete, gewissermaßen dynamisch verstandene Bezeichnung neben der bisher rein deskriptiven dar." (Wörtlich nach LUDWIG , 198).

Fibrinablagerungen in der Placenta sind zwar in jeder reifen Placenta vorhanden (siehe oben); sie sind aber in Fällen von Spätgestose auffallend vermehrt, sofern man das Fibrin mit der richtigen Methode sucht. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen (199 a) haben in jüngster Zeit einen eindrucksvollen Beweis und eine Bekräftigung der lichtmikroskopischen Untersuchungen (198) erbracht. In der reifen Placenta kommt Fibrin zwar regelmäßig vor, jedoch weniger dicht und massiert als bei Gestoseplacenten. Bei normalen Placenten fehlen so gut wie immer die Zeichen progressiver Fibrinapposition mit unterscheidbaren Lagen von Fibrinlamellen verschiedenen Alters (198), die LUDWIG (198) bei Gestoseplacenten durch seine Methode feststellen konnte.

Die Veröffentlichungen über die Beziehung zwischen Placentarinfarkt und Gestose sind zahlreich. FEHLING (zitiert bei 97) war 1886 der erste, der eine Beziehung zwischen Albuminurie und Infarkten herstellte. Andere Autoren (17, 57, 69, 101, 109, 273, 355) bemerkten diese Erscheinung bei 33 - 85 % der Patienten. YOUNG (368, 369) lenkte schon 1914 die Aufmerksamkeit auf die Häufigkeit der Infarkte (besonders der roten Infarkte) bei den Placenten von Gestosepatienten. Um die Verwirrung vollkommen zu machen, haben viele Autoren (67, 145, 224, 240, 290, 325) keine Beziehung zwischen Placentarinfarkt, Häufigkeit, Quantität, klinischem Erscheinungsbild und der Manifestation der Gestose gefunden.

Die Beziehung zwischen Placentarinfarkt und Gestose (17, 57, 109, 195, 368) und Schwere der Gestose, Menge und Größe des infarzierten Gebietes (97, 124, 195, 204, 205, 214, 294, 322, 335, 348) wurde schon häufig in der Literatur erwähnt. Eine gesteigerte Infarkthäufigkeit bei Gestose fanden weiterhin (17, 24, 30, 60, 97, 111, 119, 130, 147, 152, 173, 204, 205, 212, 243, 293, 296, 318,

322, 335, 339, 340, 371). Das Vorhandensein frischer Infarkte gilt als retrospektives Diagnostikum für eine Gestose, auch bei Fehlen des EPH-Komplexes. Neben den großen Infarkten, in denen die Zirkulation völlig ausgeschaltet ist, findet man bei Gestose auch eine Anzahl von Konglomeraten einzelner Zotten (317).

Es gilt die Regel, daß die Fälle umso schwerer verlaufen, je früher die Placentabefunde auftreten. Zwischen Dauer der Erkrankung und dem Entwicklungsstadium der Prozesse in der Placenta besteht insofern eine Korrelation, als nach länger bestehenden Gestosen neben frischen Infarktstadien vielfach auch ältere angetroffen werden. Obwohl die Kriterien für eine akute und subakute Placentainfarzierung schon wiederholt aufgezeigt und beschrieben wurde (17, 19, 20) und ihre Beziehung zur Gestose und vorzeitigen Placentalösung herausgestellt wurde, bestehen immer noch große Zweifel, nicht nur wegen ihres Auftretens bei Gestose, sondern vor allem über ihre ätiologische Rolle bei Gestose. Man ist allgemein der Ansicht, daß die Placenta an der Pathogenese der Gestose beteiligt ist. Sie muß also irgendeine Substanz hervorbringen oder pathologische Veränderungen zeigen, welche die Krankheit, wie es in anderen Organen ist, wenn sie erkrankt sind, charakterisieren und die logischerweise zu den Krankheitserscheinungen führen.

BARTHOLOMEW et al. (17, 18, 19, 20) haben in den letzten Jahren erforscht, daß akute und subakute Placentainfarkte nicht nur pathognomonisch, sondern auch ursächlich mit der Gestose zusammenhängen. Ihre Berichte (17, 18, 19, 20) stellten die Vermutung auf, daß chemische Prozesse infolge der Placentarinfarkte die Ursache der Gestose sind. Ihre Meinung wurde teilweise oder völlig von anderen Autoren unterstützt (154, 320, 368, 369). Wieder andere (99, 173, 322, 323, 371) haben

eine Beziehung zwischen diesen Erscheinungen erkannt, ohne zu folgern, daß die Infarkte die Gestose verursachen.

Frische Infarkte treten nur bei schwerer Gestose auf (340). Das Auftreten alter Infarkte war gehäuft, bei leichter bzw. milder Gestose und stark erhöht bei schwerer Gestose. Also müssen die Infarkte das primäre Ereignis vor der Gestose sein, d.h. je mehr und je frischer die Infarkte, desto schwerer die Gestose (340).

Die Ätiologie der Gestose muß also in der Placenta gesucht werden. Blutgerinnungsdefekte und die Tatsache, daß die echte Gestose durch einen spezifischen Placentaschaden charakterisiert ist, wurde von BARTHOLOMEW et al. (21) untersucht; nach diesen Untersuchungen ist Thromboplastin eines der ersten Produkte der anoxischen Nekrose des Chorionepithels. Obwohl das normal ist für die meisten nekrotischen Gewebe, tritt die Freisetzung des Thromboplastins in besonders hohem Maß in der nekrotischen Placenta, in der Decidua, im Gehirn und im Lungengewebe auf. Von seinen Produktionsstellen her, in Gebieten akuter und subakuter Infarkte, führt es zu intravasaler Fibrinablagerung und Thrombose, zuerst im intervillösen Spalt im Bereich der infarzierten Gebiete und in den Deciduagefäßen, mit denen der Infarkt normalerweise in Kontakt steht, dann in den venösen Rückflußgebieten zum rechten Ventrikel und in den Lungen, wo die Kapillarblockade und der Lungenschaden wiederum ein Depot für die Thromboplastinproduktion und die Freisetzung darstellen und von wo aus sich wiederum das Thromboplastin in alle Kapillargebiete der verschiedenen Organe verteilen kann (Niere, Leber, Gehirn) (21).

C) Anhang

Vorschlag für die Gestaltung eines Befundformulares für die Placenta und des entsprechenden Formulares für die zu den einzelnen Placenten gehörigen klinischen Daten

Die Korrelation morphologischer Placentabefunde mit funktionellen Werten ist bisher noch nicht gelungen. Man muß präzise erhobene morphologische Detailbefunde der erkrankten Placenta mit funktionellen Daten aus dem Schwangerschaftsverlauf korrelieren.

Wir versuchen, mit dem folgenden Entwurf möglichst vollständige, makroskopisch und mikroskopisch objektiv auffindbare Daten für die Placentamorphologie und in den Krankenjournalen der I. Universitätsfrauenklinik München vollständig vorhandene Daten zur Auswertung der klinischen Befunde aufzuführen, um ein exaktes Ergebnis der klinischen Korrelationen zu morphologischen Befunden an der uteroplacentaren Einheit zu gewährleisten.

Es wird die Aufgabe einer weiteren Arbeit sein, die Placenten entsprechend auszuwerten und mit geeigneten klinischen Daten in Beziehung zu setzen.

Klinische Daten zu morphologischen Befunden an der Placenta

Name der Patientin: 1 - 3

Präparatnummer: 4 - 7
Lfd. Geburtennummer:
Alter der Patientin: 8 - 9

Paritas:
1-8=Anzahl d. Geb. 9=9 u. mehr 10

Dauer der Geburt
Eröffnungsphase 11
o entfällt
1 0-4 Stunden
2 4-6 Stunden
3 6-12 Stunden
4 12 Stunden
5 1x unterbrochen
6 2x unterbrochen
7 3x unterbrochen

Austreibungsphase 12
o entfällt
1 bis 30 '
2 mehr als 30 '
3 mehr als 60 '

Art der Entbindung 13
o entfällt
1 1 spontan
2 Vakuumextraktion
3 Forceps
4 Sectio
5 BEL spontan
6 BEL Manualhilfe
7 BEL Extraktion

Indikation zum Geburtsmodus 14-15
o entfällt
1 Mißverhältnis Kopf-Becken
2 Alteration der kindlichen Herztöne
3 Placenta-Sitz
4 Rh. Inkompatibilität
5 Geburtsstillstand
6 Alte 1. Para
7 Kindslage
8 EPH Komplex
9 Diabetes
10 Vorzeitiger Blasensprung

11 Drohende Asphyxie
12 Fruchtwasserfarbe und -beschaffenheit
13 Östrogenabfall
14 Eklampsie
15 Zustand nach Cerclage
16 Verdacht auf Übertragung
17 iu-Fruchttod
18 schlechte Blutgaswerte
19 Adipositas
20 Kombination von zwei und mehr

Geburtseinleitung 16
o entfällt
1 nicht durchgeführt
2 1x mit Erfolg
3 1x ohne Erfolg
4 2x mit Erfolg
5 2x ohne Erfolg

Lage des Kindes
o entfällt
1 I. VHHlg.
2 II. VHHlg.
3 Schädellage
4 BEL
5 Quer + Schräglage
6 Sonstige

Kindgewicht
O entfällt
1 unter 1000 g
2 1000 - 1499 g
3 1500 - 1999 g
4 2000 - 2499 g
5 2550 - 2999 g
6 3000 - 3499 g
7 3500 - 3999 g
8 4000 - 4499 g
9 4500 und mehr

Apgar nach 1 Minute 19
O totes Kind
1 Apgar 1
2 Apgar 2
3 Apgar 5
4 Apgar 7
5 Apgar 9 bzw. 10

nach 5 Minuten 20
O totes Kind
1 Apgar 1
2 Apgar 2
3 Apgar 5
4 Apgar 7
5 Apgar 9 bzw. 10

Placentagewicht 21
O entfällt
1 200 - 299 g
2.200 - 299 g
3 300 - 399 g
4 400 - 499 g
5 500 - 599 g
6 600 - 699 g
7 700 - 799 g
8 800 - 899 g
9 900 und mehr

Mikroblutgaswerte
Standardbikarbonat
0 entfällt

vor der Geburt	1 normal	2 zu hoch	3 zu niedrig	22
5 Minuten pp	1 normal	2 zu hoch	3 zu niedrig	23
10 Minuten pp	1 normal	2 zu hoch	3 zu niedrig	24
20 Minuten pp	1 normal	2 zu hoch	3 zu niedrig	25
30 Minuten pp	1 normal	2 zu hoch	3 zu niedrig	26

pH-Wert
0 entfällt

vor der Geburt	1 normal	2 zu hoch	3 zu niedrig	27
5 Minuten pp	1 normal	2 zu hoch	3 zu niedrig	28
10 Minuten pp	1 normal	2 zu hoch	3 zu niedrig	29
20 Minuten pp	1 normal	2 zu hoch	3 zu niedrig	30
30 Minuten pp	1 normal	2 zu hoch	3 zu niedrig	31

pCO_2
0 entfällt

vor der Geburt	1 normal	2 zu hoch	3 zu niedrig	32
5 Minuten pp	1 normal	2 zu hoch	3 zu niedrig	33
10 Minuten pp	1 normal	2 zu hoch	3 zu niedrig	34
20 Minuten pp	1 normal	2 zu hoch	3 zu niedrig	35
30 Minuten pp	1 normal	2 zu hoch	3 zu niedrig	36

Wochenbettverlauf 37
0 entfällt
1 befriedigende (ausreichende) Rückbildung
2 leicht verzögerte Rückbildung
3 verzögerte Rückbildung
4 schlechte Rückbildung
5 Lochienstauung
6 blutige Lochien
7 primäre Nahtverheilung
8 sekundäre Nahtverheilung
9 febrile Temperaturen

Zustand des Kindes 38
0 entfällt
Einling 1 lebt
2 iu. Fruchttod
3 gestorben bis incl. 3.Lebenstag
4 gestorben bis incl. 7. Lebenstag
5 Mißbildungen
Zwilling 6 lebt
7 Fruchttod iu.
8 gestorben bis incl. 3. Lebenstag
9 gestorben bis incl. 7. Lebenstag

Reifegrad des Kindes 39
0 entfällt
1 unreif
2 reif
3 überreif
4 paedatrophisch
5 paedatrophisch unreif
6 unklar

Grav. Anamnese 40
0 entfällt
1 Nierenerkrankung extra Graviditatum
2 Diabetes
3 Hypertonie
4 Proteinurie
5 Ödeme
6 Aborte-Abrasio
7 Vorausgegangene Sectio
8 Schwere Infektionskrankheiten
9 Blutkrankheiten
10 cerebrales Anfallsleiden
11 Hepatitis
12 Tbc
13 Venerisch-Erkr. (z.B.Lues)
14 Rachitis
15 1-3 in der Familienanamnese
16 Kombination von zwei und mehr

Daten nach Überwachungsbogen 41
0 entfällt
1 Hypertonie
2 Ödeme
3 Proteinurie
4 Glucosurie
5 Varizen
6 Anämie
7 Hypotonie
8 Path.Sedimentbefund
9 Kombination von zwei u.mehr

Gewichtszunahme der Mutter (Grundlage Gew. vor der SS) 42
0 entfällt
1 über der Norm (=9,5-11 kg Norm)
2 weit über der Norm
3 unter der Norm
4 in der Norm

Gewichtszunahme (ab 27 SSW) mehr als 500 g in einer Woche 43
0 entfällt
1 mehrmals
2 einmal
3 nicht vorgekommen

Gewichtssturz in den letzten Wochen vor d.Geburt (500 g) 44
0 entfällt
1 ja
2 nein

Östrogenwerte im 3. Trimenon 45
0 entfällt
1 innerhalb der Norm
2 außerhalb der Norm
3 abfallend
4 2 + 3

Fetales EKG (3 Wochen vor der Geburt) 46
0 entfällt
1 nicht auswertbar
2 0 - 10
3 10 - 20
4 20 - 30
5 40 (reif)

2 Wochen vor der Geburt 47
0 entfällt
1 nicht auswertbar
2 0 - 10
3 10 - 20
4 20 - 30
5 40

In der letzten Schwangerschaftswoche 48
0 entfällt
1 nicht auswertbar
2 0 - 10
3 10 - 20
4 20 - 30
5 40 und darüber

Grav. Werte in Bezug auf 33. - 40. SSW 49-50
0 entfällt
1 Hypertonie
2 Ödeme
3 Hypotonie
4 Risiko-Schwangerschaft (alte 1. Para)
5 Mißverhältnis Kopf-Becken
6 positiver path. Sedimentbefund
7 Varizen
8 Hyperemesis
9 Gestosesymptome
10 Anämie
11 Nephropathie
12 Diabetes
13 Risiko-Schwangerschaft (vorher Aborte)
14 Terminüberschreitung
15 Zustand nach Cerklage
16 Frühgeburtsbestrebungen (vorzeitige Kontraktionen)
17 Unterbrechung der SS.
18 Verdacht auf Nabelschnurkomplikationen
19 Kombination von zwei und mehr

Art der Risikoschwangerschaft 51-52

1 Übertragung
2 Gestose bes. Nephropathie
3 Blutgruppenunverträglichkeit
4 Diabetes
5 Enges Becken
6 Regelwidrige Kindslage
7 Mehrlinge
8 Alte Erstgebärende
9 Mehrgebärende (über 40 Jahre
10 Multipara (über 4 Kinder)
11 Genitaltumoren
12 Hydramnion
13 Uterusmißbildung
14 Schwere Allgemeinerkrankungen
15 Starke Adipositas
16 Zustand nach Sectio
17 Zustand nach gyn. Operationen
18 Zustand nach früheren Placentakomplikationen oder Atonien
19 Vorherg. Geburt eines Riesenkindes
20 Tote od. geschädigte Ki. d. Anamnese
21 Zustand nach mehreren Aborten
22 Zustand nach Sterilitätsbehandlung
23 Frühere Nierenerkrankungen
24 Gerinnungsstörungen
25 Kombination von zwei und mehr

Befundformular für Placenta

Präparatnummer:

1. Reifebeurteilung der Placenta reif 1 unreif 2 überreif 3

a) Praepartale Zottenverkleinerung ja 1 nein 2

b) Umwandlung der Kapillaren in Sinusoide, Verdrängung des Stroma, Ausbildung von Syncytio-sinusoidalen Stoffwechselmembranen ja 1 nein 2

c) Kernbrückenbildung ja 1 nein 2 regional fehlend

d) konzentrische Einengung der Stammzottengefäße ja 1 nein 2 regional fehlend

2. Reifevergleich Placenta - Foet

a) Placenta ausgereifter als Foet (Maturitas praecox placentae) 1

b) Placenta und Foet gleich reif 2

c) Placenta weniger ausgereift als Foet (Maturitas retardata placentae) 3

3. Besondere Befunde

1. Leukozyteninfiltrate in Decidualplatte ja 1 nein 2
massiv 3 spärlich 4
herdförmig 5 diffus 6

2. Zottenbindegewebe

a) Verdrängt durch Sinusoide ja 1 nein 2 entf.

b) in Einzelzotten in allen 4 in wenigen 5

c) Fibrös - reticulär ja 6 nein 7

c) Collagenisiert ja 8 nein 9

3. Stammzottengefäße
Lumen: überwiegend eng 1 überwieg.weit 2 regional versch.

a) Stammzottengefäße obliteriert
überwiegend 4 vereinzelt 5 nicht 6

b) Stammzottengefäße rekanalisiert
überwiegend 7 vereinzelt 8 nicht 9

4. Leukozyteninfiltrate in der Chorionplatte ja 1 nein 2
massiv 3 spärlich 4
herdförmig 5 diffus 6

5. Gefäße der Chorionplatte obliteriert
überwiegend 1 vereinzelt 2 nicht 3

Gefäße der Chorionplatte rekanalisiert
überwiegend 4 vereinzelt 5 nicht 6

Gefäße der Chorionplatte einseitig eingeengt
überwiegend 7 vereinzelt 8 nicht 9

6. Leukozyteninfiltrate in Nabelschnur
massiv 3 spärlich 4
herdförmig 5 diffus 6

7. a) Infarkte makroskopisch

Zahl	keine	1	wenige	2	viele		3
weiße	keine	1	kleine	2	ausgedehnte		3
rote	keine	1	kleine	2	ausgedehnte		3
gemischte	keine	1	kleine	2	ausgedehnte		3
Lage	basal	1	sub-chorial	2	zentral		3
			diffus	4	scharf begr.		5

b) Lupenbeurteilung Septen im Schnitt getroffen 1
Infarkte kl.1 mm 2 kl.5 mm 3 größer 5 mm 4
keine 5 vereinzelt 6 viele 7

Eihaut vorhanden ja 8 nein 9

c) Infarkte mikroskopisch

nein	1	wenige	2	viele		3	
		kleine	4	ausgedehnte		5	
basal	1	subchorial	2	zentral		3	
		frisch	4	alt	5	gem.	6

Zottenverdrängung ja 1 nein 2

Intervill-Fibrin-ablagerung ja 1 nein 2
viel 3 wenig 4

Intervill.Fibringerinnung ja 1 nein 2
viel 3 wenig 4
frisch 5 alt 6

8. Kalkablagerungen ja 1 nein 2
viele 3 vereinzelte 4

9. Unreife Zotten im Zottenverband ja 1 nein 2
(jugendliche Zotten)viele 3 vereinzelte 4

10. Nabelschnur entfällt 1 zwei Gefäße 2 drei
zwei Nabelschnurarterien vorh. ja 4 nein 5

11. Spezielle patholog. Befunde 1

12. Embryopathia diabetica-Zeichen ja 1 nein 2

13. Nephropathia-Zeichen ja 1 nein 2

V. Spezielle Morphologie der Placenta (nach Intensivüberwachungsbogen)

1. Fibrinspuren	1
2. Fibrin im intervillösen Raum	2
3. Zottensequester	3
4. Wandverdickungen in maternen Gefäßen	4
5. Fibrin und Wandverdickungen in maternen Gefäßen	5
6. Fibrinreiche Thromben in maternen Gefäßen	6
7. Fibrinreiche Thromben in fetalen Gefäßen	7
8. Fibrinreiche Thromben in fetalen Gefäßen und intervill. Fibrin	8
9. Kombination	9

D) Diskussion

Die Bedeutung von placentaren Fibrinablagerungen bzw. Placentarinfarkten für die Pathogenese der Schwangerschaftsspätgestose wurde bisher sehr verschieden interpretiert. Viele Autoren fanden keine Beziehung zwischen Placentarinfarkt und Spätgestose (67, 145, 224, 240, 290, 325), andere fanden eine Beziehung zwischen Häufigkeit, Quantität und Art der Infarkte und der Gestose (17, 24, 30, 60, 97, 111, 119, 124, 130, 147, 152, 173, 195, 204, 205, 212, 214, 243, 293, 296, 318, 322, 335, 339, 340, 348, 371) bzw. faßten den Placentarinfarkt als sekundäres Ereignis im Gefolge einer Gestose auf (322, 323).

Die Untersuchungen über die Häufigkeit und die Beziehung der hämorrhagischen Infarkte zu den Spätgestosen haben zu klaren Ergebnissen geführt. Es steht außer Zweifel, daß Placentarinfarkte bei Gestose immer gehäuft vorhanden sind. Wenn aber das morphologische Substrat des Infarktes, nämlich die Durchblutung des entsprechenden Gebietes, sei sie in Form eines noch funktionierenden Kreislaufes, in Form einer bereits hypozirkulierenden Mikrozirkulation oder auch nur durch stagnierendes Blut aufrechterhalten, fehlt, d.h. wenn die Durchblutung auf Grund stärkster Durchblutungsstörungen, deren mannigfache Gründe in der Arbeit genau erörtert wurden, nicht mehr funktioniert, können in diesem Bereich auch keine Infarkte mehr vorhanden sein. Ein weiterer Grund für das "Fehlen" von Infarkten bei Gestose kann eine nicht ausreichend genaue Auswertung des Untersuchungsgutes sein. Die Infarkte können so klein sein, daß sie bei mikroskopischen Untersuchungen, bei denen nur einzelne Schnittpräparate untersucht wurden, nicht gefunden werden.

Über die Genese der Befunde und die Deutung ihrer ätiologischen Beziehungen zu den Spätgestosen herrschen sehr unterschiedliche Auffassungen.

BARTHOLOMEW (17, 18, 19, 20) und MURESAN (236) sehen in Fibrinablagerungen und Infarkten die Ursache der Gestosen. Die für die Pathogenese von Placentarinfarkten und Fibrinablagerungen entscheidende uteroplacentare Minderdurchblutung bei Spätgestosen ist durch experimentelle und klinische Untersuchungen hinreichend gesichert. Die vaskuläre Adaptation hält mit den erhöhten Erfordernissen, die an die uteroplacentare Durchblutung in der Schwangerschaft gestellt werden, aus verschiedenen Gründen nicht Schritt. Gefäßalterationen, wie wabige, polsterförmige Intimaauftreibungen, Hyperplasien und Dysplasien seien als Beispiele genannt (siehe Abschnitt B II). Sekundäre Durchblutungsstörungen im intervillösen Spalt führen zu Hypozirkulation und Stase des placentaren Blutstromes, zur Stabilisierung ruhender Blutsäulen durch Fibrin, Anlagerung von Thrombozyten an den Syncytiotrophoblasten, zu Fibrinablagerung an den epithelähnlichen (148 b), schwammartigen (199 a) Oberflächen des Intervillums (vor allem an den Zottenoberflächen) und somit zu einer Einengung des intervillösen Spaltraumes. Die Zotten verlieren durch Beeinflussung von außen und/oder Minderdurchblutung von innen ihre ideale Oberflächenbeschaffenheit; das führt zu einer lokalen Aktivierung der Gerinnung im maternen Blut, das die Zotten umspült. Durch sekundäre Fibrinapposition kommt es zu einer weiteren Einschränkung der Durchblutung. Man kann die pathophysiologische Bedeutung von Mikrozirkulationsstörungen im allgemeinen Körperkreislauf auf die Kreislaufstörungen der maternen Placentaseite übertragen; das Fibrin gleicht dem im Körper auftretenden Thrombusfibrin (120).

Die stark gehäuften Fibrinablagerungen bei Spätgestose hängen neben anderen mit den bei Gestose gefundenen und beschriebenen Hämostasedefekten ursächlich zusammen, wobei es zu einem Entgleisen der aufs höchste beanspruchten hämostatischen Balance kommt. Die erhöhten Fibrinspaltproduktspiegel (39, 362), die erniedrigten Thrombozytenzahlen (39, 198, 218), ein niedriger Plasminogenaktivatorspiegel (39) und ein starker Abfall der Fibrinogenwerte (198) sowie ein erhöhter Thromboplastinspiegel (212, 219, 259, 263, 282, 286), der seinen Ursprung in der Placenta hat (hauptsächlich aus Decidua und Trophoblast), zeigen, daß bei Spätgestose eine intravasale Gerinnung auftritt. Die erhöhte Aktivität des plasmatischen Gerinnungssystems bei Gestose ist dadurch zu erklären, daß dem gesteigerten Faktorenverbrauch in der Placenta der überschießende Nachschub aus den maternen Bildungsstätten der Gerinnungsproteine reaktiv folgt (198). Die Theorie von WARDLE (336 b), daß die Gestose durch intravasale Gerinnungsprozesse ausgelöst wird, halten auch wir für möglich; nur so kann das bei Gestose in den Endothelzellen liegende Fibrin erklärt werden. Das Auftreten anormaler Fibrinspaltproduktpegel läßt vermuten, daß die intravasalen Fibrinablagerungen und die Fibrinolyse bei Gestose in verschiedenem Maß auftritt (39). Je nach der Balance zwischen Gerinnung und Fibrinolyse kommt es zu dem klinischen Erscheinungsbild der Gestose. Thrombotische Gefäßverschlüsse und ein Hämostasedefekt sind die mögliche Folge. Hyperkoagulabilität, gedämpfte Fibrinolyse und verstärkte Fibrinablagerungen im uteroplacentaren Bereich und die durch den Untergang des Placentagewebes verstärkte Thromboplastinfreisetzung bestimmen die hämostaseologische Situation bei Spätgestose. Diese Faktoren beeinflussen sich gegenseitig und müssen als pathogenetische Einheit betrachtet werden. Man kann

sagen, daß der Placentaschaden dieses Types pathogen ist, aber daß auf Grund des Selbstschutzmechanismus keine klinischen Erscheinungsbilder auftreten. Wenn das Gestosesyndrom klinisch erkennbar wird, bedeutet das, daß der kompensatorische Schutzmechanismus nicht mit den Erfordernissen fertig wird, was das Ende einer dynamischen, kompensierten, pathogenetischen Periode darstellt.

Die Adaptation des uterinen Gefäßapparates an die Schwangerschaft ist nur dann ungehindert möglich, wenn der Uterus auch ohne Schwangerschaft einen annähernd normalen Gefäßapparat aufweist. Bei leichten Gefäßstörungen sind die auch bei normal verlaufenden Schwangerschaften auftretenden Placentarinfarkte Zeichen gestörter Adaptation. Diese geringen Gefäßstörungen führen aber noch nicht zur Gestose. Schwere Gefäßstörungen, wie etwa ein unterentwickelter Gefäßapparat bzw. Stenose der uterinen Gefäße und damit starke Mikrozirkulationsstörungen, führen zum primär auslösenden Ereignis der Schwangerschaftsspätgestose, zu dem bei diesem Krankheitsbild gehäuft auftretenden Plazentarinfarkt. Dieses Versagen des Gefäßapparates kennen wir auch von Krankheitsbildern anderer Organe, wie etwa der Niere bei einer congenitalen Nierenarterienstenose oder bei einer Überbeanspruchung eines untrainierten Koronargefäßapparates, die zu einer Störung in der Adaptation des entsprechenden Organes auf normale oder gesteigerte Beanspruchung und zum mehr oder weniger starken Versagen des Organgebietes mit allen seinen Folgen führt.

Die Frage, warum keine Gestosefälle in der Zeit um die 20. SSW auftreten, kann nur so beantwortet werden, daß in dieser Zeit die Blutversorgung für den uteroplacentaren Bereich noch ausreichend ist, d.h. daß das unterentwickelte oder sonstwie gestörte uteroplacentare

Gefäßsystem bis zu diesem Zeitpunkt den erhöhten Erfordernissen gegenüber einem nicht graviden Uterus noch gewachsen ist. Diese Adaptationsfähigkeit wird aber bald überbeansprucht, so daß es zur Ausbildung stärkster Mikrozirkulationsstörungen, zur uteroplacentaren Durchblutungsinsuffizienz, zur Infarktbildung und schließlich zu allen Erscheinungen der echten Spätgestose kommt. Daß in den letzten Schwangerschaftswochen kaum noch Gestosefälle auftreten, kann durch die in dieser Zeit eintretende "Involution" des Uterus (Fruchtwasserresorption, erhöhte Gestoseziffern bei Hydramnion) und der damit verbesserten Kompensation der uteroplacentaren Durchblutungsinsuffizienz erklärt werden. Wir sind daher mit LUDWIG (198) einer Meinung, wenn er schreibt, daß die Übergänge von der physiologischen Adaptation des mütterlichen Organismus an die Schwangerschaft zur Adaptationsstörung fließend sind."Spätgestose ist gestörte Adaptation." (198)

Man sollte durch die Korrelation detaillierter morphologischer Befunde an der erkrankten Placenta mit klinischen Daten aus dem Schwangerschaftsverlauf und andererseits durch die weitere Erforschung der disseminierten, intravasalen Gerinnung versuchen, eine Klarstellung der Ätiopathogenese der Spätgestose zu erreichen. Es war Aufgabe dieser Arbeit, die Bedeutung der placentaren Fibrinablagerungen zu untersuchen, wobei vor allem auf die Bedeutung des Fibrins für die Ätiologie der Spätgestosen hingewiesen werden sollte. Der Entwurf eines Befundbogens für die Placenta und für Daten aus dem klinischen Verlauf der zugehörigen Schwangerschaft soll ein Beitrag für die in weiteren Arbeit zu untersuchenden Korrelationen dieser Werte sein.

E) Zusammenfassung

Es wurde an Hand literarischer Betrachtungen die pathophysiologische Bedeutung des placentaren Fibrins untersucht. Nach Klarstellung des Begriffes "Fibrin" wurde vor allem die Ätiologie von Fibrinablagerungen im allgemeinen und speziell in der Placenta erörtert. Es wurde untersucht, ob man die Ergebnisse der allgemeinen Mikrozirkulationsforschung auf pathologische Veränderungen im uteroplacentaren Bereich übertragen kann, wobei die einzelnen Faktoren der Fibrinablagerungen diskutiert wurden. Die physiologischen Fibrinablagerungen in der Placenta und ihre Ursachen wurden untersucht. Das Problem der Spätgestose und der Fibrinablagerungen bei diesem Erscheinungsbild wurde dahingehend beleuchtet, ob es sich bei den Fibrinablagerungen bei Gestose um ein primäres, auslösendes oder um ein sekundäres Ereignis handelt, wobei vor allem hämostaseologische Fragen bezüglich der Bedeutung von veränderten Gerinnungsmechanismen für die Pathologie der Placenta ausgewertet und erörtert wurden. Die Frage nach der Beziehung placentarer Fibrinablagerungen zur Schwangerschaftsspätgestose wurde dahingehend beantwortet, daß die Placentarinfarkte ein primär auslösendes Ereignis für die Spätgestose darstellen. Um klinische Korrelationen zu morphologischen Befunden an der uteroplacentaren Einheit aufstellen zu können, wurden entsprechende Befundbögen entworfen.

LITERATURVERZEICHNIS

1 ABDUL-KARIM, R., ASSALI, N. S.: Pressor response to angiotonin in pregnant and non pregnant women. Amer. J. Obst. Gynec. 82, 246 (1961)

2 ACKERMANN, T.: Der weiße Infarkt der Placenta Arch. Path. Anat. 96, 439 (1884)

3 ALTSHUL, C. H., ANGEVINE, D. M.: Histochemical studies on the pathogenesis of fibrinoid. Amer. J. Path. 25, 1061 (1949)

4 ANDERSON, W. R., Mc KAY, D. G.: Electron microscope studies of the trophoblast in normal and toxemic placentas. Amer. J. Obst. Gynec. 95, 1134 (1966)

5 ANDREWS, G. S.: Blood groups and toxaemia. Brit. Med. J. 2, 806 (1959)

6 APITZ, A.: Uber die Ursache der Arterienthrombose. Virch. Arch. path. Anat. 313, 28 (1944)

7 ASHWORTH, C. T., STOUFFER, J. G.: A study of fibrin deposition in the placenta. Amer. J. Clin. Path. 26, 1031 (1956)

8 ASSALI, N. S.: Measurements of uterine blood flow and uterine metabolism. Amer. J. Obst. Gynec. 66, 3 (1953)

9 ASSALI, N. S., RAURAMO, L.: Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. Amer. J. Obst. Gynec. 79, 86 (1960)

10 ASTRUP, T.: Role of blood coagulation and fibrinolysis in the pathogenesis of arteriosclerosis. In: I. H. BAG, Academic Press, NY/London 1959 (zit. bei KAPPERT, A. Nr. 162)

11 BADARAU, L., GAVRILITA, L.: Intervillous fibrin deposition, the Rohr, Nitabuch and Langhans striae. Evolution of additional cytotrophoblast in the normal placenta in the second trimester of pregnancy. Amer. J. Obst. Gynec. 98, 252 (1967)

12 BAGSHAWE, K. D.: Immunological aspects of trophoblast. J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth. 74, 829 (1967)

13 BANG, N. U., BELLER, F. K., DEUTSCH, E., MAMMEN, E. F. Thrombosis and bleeding disorders. Thieme, Stuttgart 1971

14 BARDAWIL, W. A., TOY, B. L. HERTIG, A. T.: Localisation of homologous plasma proteins in the human placenta by fluorescent antibody. Amer. J. Obst. Gynec. 75, 708 (1958)

15 BARNES, R.: A further account of fatty degeneration of the placenta. Med. Chir. Tr. 36, 143 (1853) (zit. bei Little, W. Nr. 195)

16 BARTH, P., KOMMERELL, B., FRITSCH, H.: Contact factors of the coagulation system in experimental thrombosis. In: SCHETTLER, G. Nr.: 278

17 BARTHOLOMEW,R. A., KRACKE, R. R.: The relation of infarcts to eclamptic toxemia. Amer. J. Obst. Gynec. 24, 797 (1932)

18 BARTHOLOMEW, R. A., PARKER, F.: Possible derivation of guanodine and histamine in autolysis of acute infarcts and their probable relation to eclamptic toxemia. Amer. J. Obst. Gynec. 27, 67 (1934)

19 BARTHOLOMEW, R. A.: Initiation of toxemia during labor. Amer. J. Obst. Gynec. 64, 246 (1951)

20 BARTHOLOMEW, R. A., GALLOWAY, W. H.: Facts pertinent to the etiology of eclamptogenic toxemia. Amer. J. Obst. Gynec. 74, 64 (1957)

21 BARTHOLOMEW, R. A., COLVIN, E. D.: Criteria by which toxemia of pregnancy may be diagnosed from unlabeled formalin fixed placentas. Amer. J. Obst. Gynec. 82, 277 (1961)

22 VAN BOUWDILK BASTIAANSE, M. A., MASTBOOM, J. L.; Ischemia of the gravid uterus as a probable factor in the causation of toxemia. In: Toxemias of pregnancy. Blakiston, Philadelphia 1950

23 VAN BOUWDILK BASTIAANSE, M. A., MASTBOOM, J. L.; Etiological aspects in the problem of toxemia of pregnancy. Amer. J. Obst. Gynec. 68, 151 (1954)

24 BECKER, V., BLEYL, U.: Placentazotte bei Schwangerschaftsspättoxikose und fetaler Erythroblastose. Virchows Arch. path. Anat. 334, 516 (1961)

25 BECKER, V.: Funktionelle Morphologie der Placenta. Arch. Gynäk. 198,3 (1963)

26 BEKER, J. C.: Aetiology of eclampsia. J. Obst. Gynaec. Brit. Emp. 55, 756 (1948)

27 BELLER, F. K.: Experimental animal methodes for the production of DIC. In: BANG, N. U. Nr: 13

28 BELLER, F. K., MAKI, M., EPSTEIN, M. D.: Incoagulability of intraperitoneal blood. Amer. J. Obst. Gynec. 92, 1121 (1968)

29 BENACERRAF, B., Mc CLUSKEY, R. T.: Localisation of colloidal substances in vascular endothelium. A mechanism of tissue damage. Amer. J. Path. 35, 75 (1959)

30 BENIRSCHKE, K.: A review of the pathologic anatomy of the human placenta. Amer. J. Obst. Gynec. 84, 1595 (1962)

31 BERGER, M. V., HORNSTEIN, B.: Die Inhaltsstoffe der Placenta. Fortsch. Gebh. Gynäk. 14, 27 (1961)

32 BERGER, M., CAVANAGH, D.: Toxemia of pregnancy. The hypertensive effect of acute experimental placental ischemia. Amer. J. Obst. Gynec. 87, 293 (1963)

33 BERGER, M., BOUCEK, R. J.: Irreversible uterine and renal changes induced by placental ischemia. Amer. J. Obst. Gynec. 89, 230 (1964)

34 BIENIARZ, J.: Die hämodynamische Auffassung der Ätiopathogenese von Spätgestosen und pathologischen Geburtsblutungen. Zbl. Gynäk. 79, 1368 (1957)

35 BILLINGTON, W. D.: Transplantation immunity and the placenta. J. Obst. Gynaec. Brit. Emp. 74, 834 (1967)

36 BLEYL, U., BÜSING, C. M.: Kreislaufschock und disseminierte intravasale Gerinnung bei intrauterinem und perinatalem Fruchttod. Klin. Wschr. 48, 13 (1970)

37 BOE, F.: Studies on the human placenta. Acta obstet. gynec. Scand. 46, 591 (1967)

38 BOHLE, A. H., KRECKE, J.: Über das Sanarelli-Shwartzman Phänomen beim Menschen. Klin. Wschr. 37, 803 (1959)

39 BONNAR, J., DAVIDSON, J. F., PIDGEON, CH. F.: Fibrin degradation products in normal and abnormal pregnancy and parturition. Brit. Med. J. 3, 137 (1969)

40 BONNAR, J., Mc NICOL, G. B., DOUGLAS, A. S.: Coagulation and fibrinolytic mechanisms during and after normal childbirth. Brit. Med. J. 2, 200 (1970)

41 BONNET, R.: Uber Syncythien, Plasmodien und Symplasma in der Placenta der Säugetiere und des Menschen. Mschr. Geburtsh. Gynäk. 18, 1 (1903)

42 BORELL, U., FERNSTROM, I., OHLSON, L., WIQUIST, N.: Effect of unterine contractions on the human utero-placental blood circulation. Amer. J. Obst. Gynec. 89, 881 (1964)

43 BORELL, U., FERNSTROM, J., OHLSON, L., WIQUIST, N.: Influence of uterine contractions on the utero placental blood flow at term. Amer. J. Obst. Gynec. 93, 44 (1965)

44 BORN, G., PAYLING-WRIGHT, H.: Reaction of blood platelets and endothelium relevant to thrombosis In: SCHETTLER, G. Nr.: 278

45 BOUNAMEAUX, Y.: Untersuchungen über den Mechanismus der Retraction der "clots" und über die visköse Metamorphose der Thrombozyten. Experietia (Basel) 12, 355 (1956). (zit. bei KAPPERT, A. Nr.: 162)

46 BOYD, J. D., HAMILTON, W. J.: Development and structure of the human placenta. J. Obst. Gynaec. Brit. Emp. 74, 161 (1967)

47 BRACHET, J. L.: J. gen de med chir et pharm. 102, 10 (1823) (zit. bei Little, W. A. Nr.: 195)

48 BROSENS, J.: A study of the spiral arteries of the decidua basalis in normotensive and hypertensive pregnancies. J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth. 71, 222 (1964)

49 BROWN, C. J., STALKER, A. L.: Proceedings of the international conference on microcirculation Gothenburg, Sweden, 1968 (zit. bei BONNAR, J. Nr. 39)

50 BROWN, J. J., DAVIES, D. L., DOAK, P. B., LEVER, A. F. ROBERTSON, J. I. S., TRUST, P.: Plasma renin concentration in the hypertensive diseases of pregnancy. J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth. 73, 410 (1966)

51 BROWN, J. C. M.: The uterine circulation in toxemia. Clin. Obst. Gynec. 1, 341 (1958)

52 BROWNE, J. C., Mc CLURE, VEALL, N.: The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. J. Obst. Gynaec. Brit. Emp. 60, 141 (1953)

53 BROWNE, J. C., Mc CLURE,: Discussion on the aetiology of preeclampsia. Proc. Roy. Soc. Med. 50, 787 (1957)

54 BROWNE, J. C. Mc CLURE,: Das Insuffizienzsyndrom der Placenta. Geburtsh. u. Frauenheilk. 18, 1088 (1958)

55 BROWNE, J. C., VEALL, N., MORRIS, N.: (zit. bei SCHREINER, W. E.: Die placentaren Funktionen und ihre Störungen. Gynaecologia 161, 372 (1966)

56 BRUST, A. A., ASSALI, N. S., FERRIS, E. B.: Evaluation of the neurogenic and humoral factors in blood pressure maintenance in normal and toxemic pregnancy using tetraethylammoniumchloride. J. Clin. Invest. 27, 717 (1948)

57 BUDLIGER, H.: Placentaveränderungen und ihre Beziehungen zur Spättoxikose und perinatalen kindlichen Mortalität. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 17, 86 (1964)

58 BULMER, D., DIXON, A. D.: The fibrinoid capsule of the rat placenta and the disappearence of the decidua. J. Anat. (London) 95, 300 (1961)

59 BURSTEIN, R., HANDLER, F. P., SOULE, G. D., BLUMENTHAL, H. J.: Histogenesis of degenerative processes in the normal mature placenta. Amer. J. Obst. Gynec. 72, 332 (1956)

60 BURSTEIN, R., BLUMENTHAL, H. T., SOULE, S. D.: Histogenesis of pathological processes in placentas of metabolic disease in pregnancy. Amer. J. Obst. Gynec. 74, 85 (1957)

61 BUSANNY-CASPARI, W.: Zur Morphologie des Fibrinoids in Placenta und Dezidua. Virchows. Arch. path. Anat. 322, 452 (1952)

62 CARTER, J. E., VELLIOS, F., HUBER, C. P.: Circulatory factors governing the viability of the human placenta, bared on a morphologic study. Amer. J. Clin. Path. 40, 363 (1963)

63 CARTER, B. F., CHERRY, W. B., CRENSHAW, C.: Serotonine studies in abnormal pregnancies. Amer. J. Obst. Gynec. 84, 913 (1962)

64 CHESLEY, L. C.: Renal responses of pregnant and non pregnangt women to isopressor doses of angiotensine II. Amer. J. Obst. Gynec. 87, 410 (1963)

65 CHESLEY, L. C., TALLEDO, E., BOHLER, C. S., ZUSPAN, F. Vascular reactivity to angiotensine II and norepinephrine in pregnant and non pregnant women. Amer. J. Obst. Gynec. 91, 837 (1965)

66 CLAVERO NUNEZ, J. A.: Measurement of the villous surface in normal and pathologic placentas. Amer. J. Obst. Gynec. 86, 234 (1963)

67 CLEMENTS, A. B.: Placental necrosis. Amer. J. Obst. Gynec. 27, 84 (1934)

68 CLEMENZ, E.: Kritische und historische Untersuchungen über die weißen Nekrosen der Placenta. Zeitschr. Geburtsh. u. Gynäk. 84, 758 (1921)

69 COHN, E.: Über das Absterben des Fötus bei Nephritis der Mutter. Zeitschr. Geburtsh. u. Gynäk. 14, 587 (1888)

70 CONSTANTINIDES, P.: Ultrastructural studies on the role of endothelial changes in the pathogenesis of atherosclerosis and thrombosis. In: SCHETTLER, G. Nr.: 278

71 COPLEY, A. C.: Thrombosis and thromboembolisation in blood capillaries. In: Thrombosis and embolism KOLLER, T., MERZ, W. R., (Herausg.) Schwabe & Co., Basel 1955

72 COX, L. W., CHALMERS, T. A.: The effect of preeclamptic toxaemia on the exchange of sodium in the body and the transfer of sodium across the placenta, measured by Na 24 tracer methodes. J. Obst. Gynaec. Brit. Emp. 60, 214 (1953)

73 COX, L. W.: Foetal anoxia. Lancet 1963/I,841

74 CRAWFORD, J. M.: A study of the human placental capillary. J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth. 68, 378 (196·

75 CRAWFORD, J. M.: Vascular anatomy of the human placenta. Amer. J. Obst. Gynec. 84, 1543 (1962)

76 CROMTON, M. R., LAYTON, D. D.: Delayed radionecrosis of the brain following therapeutic X-radiation of the pituitary. Brain 84, 85 (1961)

77 CURZEN, P.: The antigenicity of the human placenta. J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth. 75,, 1128 (1968)

78 CURRIE, G. A.: Immunological studies of the trophoblast in vitro. J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth. 74, 841 (1967)

79 CURRIE, G. A.: Immunology of pregnancy; the foetomaternal barrier. Proc. roy. Soc. Med. (London) 61, 1206 (1968)

80 DAVIES, J., DEMPSEY, E. W., AMOROSO, E. C.: The subplacenta of the guinea pig: an electron microscopic study. J. Anat. 95, 311 (1961)

81 DE MARIA, F. J., SEE, H. Y.: Role of the placenta in preeclampsia. Amer. J. Obst. Gynec. 94, 471 (1966)

82 DEMPSEY, E. W.: Electron microscopic observations on fibrinoid and histiotroph in the junctional zone and villi of the human placenta. Amer. J. Anat. 128, 463 (1970)

83 DEMPSTER, W. J.: Rejection processes in human homotransplanted kidneys. Brit. Med. J. 2, 969 (1964)

84 DE PALMA, R. G., COIL, J., DAVIS, J. H., HOLDEN, W. D. Cellular and ultrastructural changes in endotoxemia. Surgery 62, 505 (1967)

85 DIECKMANN, W. J.: The toxemias of pregnancy. The C. V. Mosby Comp., St. Louis, 1952 (zit. bei SIMONS, W Nr.: 298)

86 DIXON, H. G., ROBERTSON, W. B.: A study of the vessels of the placental bed in normotensive and hypertensive women. J. Obst. Gynaec. Brit. Emp. 65, 803 (1958)

87a DIXON, H. G., ROBERTSON, W. B.: Vascular changes in the placental bed. Path. et Microbiol. (Basel) 24, 622 (1961)

87b DIXON, H. G., ANDERSON, M.: Survey of preeclampsia and eclampsia 1958 - 1959. Path. et Microbiol. (Basel) 24 + Suppl. 662 (1961)

88 DOMAGK, G.: Bei der Eklampsie auftretende Endothelveränderungen und ihre Bedeutung. Klin. Wschr. 1, 1011 (1925)

89 DOUGLAS, G. W., THOMAS, L., CARR, M.: Trophoblast in the circulating blood during pregnancy. Amer. J. Obst. Gynec. 78, 960 (1959)

90 DRISCOLL, S. G., BENIRSCHKE, K.: The pathology of the human placenta. Springer, Berlin 1967

91a DUGUID, J. B., ROBERTSON, W. B.: Mechanical factors in atherosclerosis. Lancet 1957/I, 1205

91b DUGUID, J. B.: The pathogenesis of arterial narrowing. Symposion on arteriosclerosis. p. 73, Benno Schwabe, Basel 1957

92 EDEN, T. W.: A study of the human placenta, physiological and pathological. J. Path. Bact. 4, 265 (1897)

93 EICHENBERGER, E., KASER, O.: Hormone analysis in toxemia of late pregnancy. Gynaecologia 127, 255 (1949)

94 ELSNER, P.: Fibrinolyse in der Schwangerschaft und Geburt. Fortschr. Geburtsh. u. Gynäk. 6, 7 (1957)

95 EMMRICH, P.: Frankfurt, Z. Path. 75, 66 (1966) (zit. bei 109)

96 EPSTEIN, M.: Species specifity of tissue activator in pregnant and non pregnant organisms. Fed. proc. 25, 620 (1966)

97 ESSBACH, H.: Pathologische Morphologie der Secundinae und ihre Beziehung zu Gedeihstörungen, zur verfrühten Geburt und zum Absterben der Leibesfrucht. In: Placenta und Eihäute. ESSBACH, H., ROSE, I. (Herausg.), VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1966, p. 97

98 EVANS, G., PACKHAM, M. A., JORGENSEN, L., MUSTARD, L.: Platelets, the vessel wall and vascular injury. In: Schettler G. Nr.: 278

99 FALKNER, N. M., ARTHORP, J. O.: The placenta in eclampsia and nephritic toxemia. J. Obst. Gynaec. Brit. Emp. 51, 30 (1944)

100 FANTL, P., SIMON, S. E.: Fibrinolysis following electrically induced convulsions. Australian J. Exper. Biol. Med. Sc. 26, 521 (1948)

101 FAVRE, A.: Über den weißen Infarkt der menschlichen Placenta. Arch. Path. Anat. 120, 460 (1890)

102 FEARNLEY, G. R.: In: Recent advances in blood coagulation. L. POLLER (ed.), Churchill, London 1969

103 FEHLING, H.: Weitere Beiträge zur klinischen Bedeutung der Nephritis in der Schwangerschaft. Arch. Gynäk. 39, 468 (1891)

104 FERRY, J. D., MORRISON, P. R.: The conversion of human fibrinogen to fibrin under various conditions. J. Amer. Chem. Soc. 69, 388 (1947)

105 FLETCHER, A. P.: Pathological fibrinolysis. Fed. proc. 25, 84 (1966)

106 FLEXNER, L. B., COWIE, D. B., HELLMAN, W.: The permeability of the human placenta to sodium in normal and abnormal pregnancies and supply of sodium to the human fetus as determined with radioactive sodium. Amer. J. Obst. Gynec. 55, 4969 (1948)

107 FOX, H.: White infarcts of the human placenta. J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth. 70, 980 (1963)

108 FOX,H.: Perivillous fibrin depositions in the human placenta. Amer. J. Obst. Gynec. 98, 245 (1967)

109 FOX, H.: Fibrinoid necrosis of placental villi. J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth. 75, 448 (1968)

110a FOX, H.: Histological features of placental senescence. In: The foeto-placental unit. PECILE,A. FINCI, C. (ed.), Milan, Italy, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1969

110b FOX,H.: The villous cytotrophoblast as an index of placental ischaemia. J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth. 71, 885 (1969)

111 FRANK, G.; Histologische Befunde bei Gestoseplacenten. Verb. Dtsch. Ges. Path. 51, 381 (1967)

112 FRANKEN, F.: Beitrag zur Nachgeburtsperiode. Arch. Gynäk. 137, 743 (1929)

113 FRANKEN, H.: Die menschliche Placenta. Gefäßverlauf und Placentaschema. II. Das Placentaschema, Struktur und Funktion. Ann. univ. saraviensis Med. 6, 7 (1958)

114 FRASER, J.: Placental circulation, Amer. J. Obstet. Gynec. 6, 645 (1923)

115 FREESE, U. E.: The foeto-maternal circulation of the placenta. Amer. J. Obst. Gynec. 94, 361 (1966)

116 FREESE, U. E.: The uteroplacental vascular relationship in the human. Amer. J. Obst. Gynec. 101,8 (1968)

117 FRENCH, J. E.: The structure and the function of the blood vessel wall, In: Vascular factors and thromboses, KOLLER, F. Nr. 178

118 FREUND, K.: Eklampsie und die übrigen Symptome der Gestationstoxikose. In: Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Kraus und Brugsch (Herausg.), Berlin, Urban und Schwarzenberg, 1926 (zit. bei THOMSEN 1955, Nr.:322)

119 FRIEDBERG, V.: Symposium Schwangerschaftstoxikose Geburtsh. u. Frauenheilk. 18, 339 (1958)

120 FROST, H., HESS, H., RICHTER, I.: Untersuchungen zur Pathogenese der arteriellen Verschlußkrankheiten. Klin. Wschr. 46, 1099 (1967)

121 FRY, D. L.: Certain chemorheologic considerations regarding the blood vascular interface with particular reference to coronary artery disease. Circulation 39/40, Suppl. 4. 38 (1969)

122 GARDNER, D. L., MATTHEWS, M. A.: Ultrastructure of the wall of small arteries in early experimental hypertension. J. Parth. 97, 51 (1969)

123 GERBER, I. E.: Arch. Path. 21, 776 (1936) (zit. bei BELLER, F. K.: Experimental animal models for the production of DIC. In: BANG, N. U. Nr.: 13)

124 GERL, D., EHRHARDT, G.: Morphologische Untersuchungen des "Fibrinoid" der menschlichen Placenta. Zbl. allg. Path. 112, 237 (1969)

125 GIESE, J.: The pathogenesis of hypertensive vascular disease. Munksgaard, Copenhagen 1966 (zit. bei HOFF, H. F. Nr.: 150)

126 GOLDSMITH, H. L.: Motion of particles in a flowing system. In: KOLLER, F. Nr.: 178

127 GOODWIN, W. E., KAUFMAN, J.: Human renal transplantation. I. Clinical experiences with six cases of renal homotransplantation. J. Urol. 89, 13 (1963)

128 GOVAN, H. D. T., MAKHERJEE, C. L.: The vascular supply to the liver and the anatomy of eclampsia. Brit. J. Exper. Path. 31, 485 (1950)

129 GREENHILL, J. P.: Obstetrics (London) 1965. W. B. Saunders Company, pp. 101-135 (zit. bei BADARAU, L. Nr.: 11)

130 GREGOR, F.: Histologische Veränderungen der Placenta bei Spättoxikosen. Z. Geburtsh. Gynäk. 157, 325 (1861)

131 GROSSER, O.: Uber Fibrin und Fibrinoid in der Placenta. Z. Anat. Entwgsch. 76, 304 (1925)

132 GYÖNGYÖSSY, A., KELENTEY, B.: An experimental study of the effect of ischemia of the pregnant uterus on the blood pressure. J. Obst. Gynec. Brit. Emp. 65, 617 (1958)

133 HAMILTON, W. J., BOYD, J. D.: Observations on the human placenta. Proc. Roy. Soc. Med. 44, 489 (1951)

134 HARDAWAY, R. M. Mc KAY, D. G., WOHLE, G. H.: Alterations in the hemostatic mechanism following transfusion of incompatible blood into irradiated thrombocytopenic dogs. Lab. Invest, 7, 126 (1958)

135 HARDAWAY, R. M., WATSON, H. E., WEISS, F. H.: Alterations in blood coagulation mechanism after intraaortic injection of thrombin. Arch. Surg. 81, 983 (1960)

136 HARDAWAY, R. M., Mc KAY, D. G., HOLLOWELL, O. W.: Vascular spasm and disseminated intravascular coagulation. Influence of the phenomena one on the other. Arch. Surg. 83, 173 (1961)

137a HARDAWAY, R. M., BREWSTER, W. R., ELOVITS, M. J.: The influence of vasoconstriction and acidosis on disseminated intravascular coagulation. Surgery 59, 804 (1966)

137b HARDAWAY, R. M.: Syndromes of DIC. Charles C. Thomas (ed.), Springfield, Illinois 1966

138 HARER, W. B.: A study of one thousand placentas. Amer. J. Obst. Gynec. 32, 794 (1936)

139 HEGAR, A., MAIER, R.: Die interstitielle Placentitis und ihr Einfluß auf Schwangerschaft und Geburt. Arch. Path. Anat. 38, 387 (1867)

140 HELMER, O. M. JUDSON, W. E.: Influence of high renin substrate levels on renin - angiotensine system in pregnancy. Amer. J. Obst. Gynec. 99, 9 (1967)

141 HENDERSON, A., PUGSLEY, D. J., THOMAS, D.: Fibrin degradation products in preeclamptic toxemia and eclampsia. Brit. Mec. J. 3, 545 (1970)

142 HENDERSON, E. G., RAPAPORT, S. J.: The thrombotic activity of activation product. J. Clin. Invest. 41, 235 (1962)

143 HERTIG, A. T.: Vascular pathology in the hypertensive albuminuric toxemias of pregnancy. Clinics 4, 602 (1945)

144 HIBBARD, B. M.: Abruptio placentae, preeclampsia and essential hypertension. J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth. 69, 282 (1962)

145 HILL, J. W., TRIMBLE, W. K.: Placental infarction as a diagnostic criterion of maternal toxemia. Amer. J. Obst. Gynec. 48, 622 (1944)

146 HODARI, A. A.: Chronic uterine ischaemia and reversible experimental "toxemia of pregnancy". Amer. J. Obst. Gynec. 97, 597 (1967)

147 HORMANN, G.: Zur Systematik einer Pathologie der menschlichen Placenta. Arch. Gynäk. 191, 297 (1958)

148a HORMANN, G.: Die Fibrinoidisierung des Chorionepithels als Konstruktionsprinzip der menschlichen Placenta. Zeitschr. Geburtsh. Gynäk. 164, 263 (1965)

148b HORMANN, G., LEMTIS, H.: Die menschliche Placenta. In: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Bd. 3, 425 (1965). SCHWALM, H., DODERLEIN, G. (Herausg. Urban und Schwarzenberg, München - Berlin, 1965

149 HOFBAUER, J.: Grundzüge einer Biologie der menschlichen Placenta. Wien, 1905 (zit. bei THOMSEN Nr.: 322)

150 HOFF, H. F.: Vascular injury: a review. In: KOLLER, F. BRINKHAUS, K. M., BIGGS, R., RODMAN, N. F., HINNOM, S.: Vascular factors and Thrombosis. Schattauer, 1970 Nr.: 178

151 HORN, V., HORALEK, F.: Uber die sogenannte fibrinoide Substanz in der Placenta. Zbl. allg. Path. 102, 514 (1961)

152 HUBER, C. P., CARTER, J. E., VELLIOS, F.: Lesions of the circulatory system of the placenta. Amer. J. Obst. Gynec. 81, 560 (1961)

153 HUTTNER, I., JELLINEK, H.: Fibrin formations in vascular fibrinoid change in experimental hypertension: an electron microscopic study. Exp. Molec. Path. 9, 309 (1968)

154 HUNT, H. F., PATTERSON, W. B., NICODEMUS, R. E.: Placental infarction and eclampsia. Amer. J. Clin. Path. 10, 319 (1940)

155 HUNTER, A., HOWARD, W. F.: Pressor substance (hystrotonin) occuring in toxemia. Amer. J. Obst. Gynec. 79, 838 (1960)

156 INGUSLEV, M., TEILUM, G.: Biopsy studies of the liver in pregnancy. Acta Obstet. Gynec. Scand. 25, 339 (1946)

157 JANISCH, H.: Zur Ätiologie und Therapie der Spätgestosen. Z. Geburtsh. Gynäk. 173, 20 (1970)

158 JAVERT, C. T.: The origin and significance of macroscopic intervillous coagulation haematomas (red infarcts) of the human placenta. Surg. Gynec. Obstet. 94, 256 (1952)

159 JEFFCOATE, T. N.: Some observations on the placental factor in toxemia of pregnancy. Amer. J. Obst. Gynec. 77, 475 (1959)

160 JOHNSON, T., CLAYTON, C. G.: Studies in placental action during prolonged and dysfunctional labours using radioactive sodium. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 62, 513 (1955)

161 JURGENS, J., STEIN, F.: Intravasale Gerinnung als koagulopathisches Syndrom nach manueller Lösung der Placenta. Schweiz. med. Wschr. 12, 346 (1954)

162 KAPPERT, A.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über arterielle Thrombogenese und Fibrinolyse. Helvetica Medica acta Suppl. XLI (ad Vol. 29, 1962, Fasc. 4)

163 KELLOGG, F., HERTIG, A.: Toxemias of pregnancy Clinics 4, 585 (1945)

164 KIRBY, D. R. S., BILLINGTON, W. D.: Antigen barrier of the mouse placenta. Nature 204, 548 (1964)

165 KIRBY, D. R. S.: The hemo-chorial mouse placenta. Anat. Rec. 152, 279 (1965)

166 KLEBS, E. K.: Hämatom der Placenta. Monatsschr. Geburtsh. 26, 272 (1865)

167 KLEINMEIER, H. GOERGEN, K., LASCH, H. G., KRECKE, H. BOHLE, A.: Untersuchungen zur Frage der Gerinnungsstörung bei Sanarelli-Shwartzman-Phänomen. (sog. generalisiertes Shwartzman-Phänomen) des Kaninchens. Z. ges. exptl. Med. 132, 275 (1959)

168 KLIMAN, A., Mc KAY, D. G.: Arch. Pathol. 66, 715 (1958) (zit. bei BELLER, F. K. Nr.:27)

169 KLINE, B. S.: Microscopic observations of the development of the human placenta. Amer. J. Obst. Gynec. 61, 1065 (1951)

170 KLINGE, F.: Der Rheumatismus. Pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Tatsachen und Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem. Erg. Path. 27, 1 (1933)

171 KLINGE, F., KNEPPER, R.: Nephrotoxine und hypergische Nephritis. Verh. Dtsch. path. Ges. 28, 181 (1935)

172 KLOOS, K., LUCKSCHUS, K., Vogel, M.: Placentaveränderungen bei perinatalem Tod. Z. Geburtsh. u. Gynäk. 166, 146 (1966)

173 KLOOSTERMANN, G. H., HUIDEKOPER, B. L.: The significance of the placenta in obstetric mortality. Gynaecologia 138, 529 (1954)

174 KNAPPER, R.: Zbl. Path. 64, 327 (1937). (zit. bei BUSANNY-CASPARI,W. Nr. 61)

175 KNIKER, W. T., COCHRANE, C. G.: The localization of circulating immune complexes in experimental serum sickness. The role of vasoactive amines and hydrodynamic forces. J. Exp. Med. 127, 119 (1968)

176 KONIG, P.A.: Uber Eklampsietod und Gefäßwandschaden bei Mutter und Kind. Z. Geburtsh. u. Gynäk. 146, 292 (1956)

177 KOLLER, F.: Arteriosklerose und Thrombogenese. Symposium über Arteriosklerose. Schwabe, Basel, 1957.

178 KOLLER, F., BRINKHAUS, K. M., BIGGS, R., RODMAN, N. F. HINNOM, S.: Vascular factors and Thrombosis. Schattauer, 1970

179 KOTASEK, A., SNAID, V.: Csl. Gynaec. 3, 166 (1954) (zit. bei GREGOR, F. Nr.: 130)

180 KRAULAND, W.: Intravascular fibrinous depositions in forensic autopic material. In: KOLLER, F. Nr. 178

181 KRECKE, H. J.: Veröffentlichungen aus der morphologischen Pathologie. Heft 69, Fischer, Stuttgart 1964. (zit. bei SIMONS, G. Nr.: 298)

182 KUBLI, F., BUDLINGER, H.: Beitrag zur Morphologie der insuffizienten Placenta. Geburtsh. u. Frauenheilk. 1, 37 (1963)

183 KUBLI, F.: Zum Problem der Placentainsuffizienz. Praxis 4, 113 (1964)

184 KUBLI, F.: Gestose und Placentainsuffizienz. In: Die Spätgestose; E. T. RIPPMANN (Herausg.), Basel 1970, Schwabe

185 KUSTNER, O.: Weißer Infarkt der Placenta. Müllers Handbuch der Geburtshilfe. 2, 606 (1889)

186 KUMAR, D., FELTHAM, L. A. W., GORNALL, A. G.: Aldosterone excretion and tissue electrolytes in normal pregnancy and preeclampsia. Lancet 1, 541 (1959)

187 KUMAR, D.: Chronic placental ischaemia in relation to toxemias of pregnancy. Amer. J. Obst. Gynec. 84, 1323 (1962)

188 KUWAYAMA, H.: Histological changes of generalised Shwartzman type in rabbits induced by water-soluble placental substance. J. Jap. Obstet. Gynaec. Soc. (Engl. Ed.), 6, 283 (1959) (zit. bei HORMANN und LEMITS Nr.: 148b)

189 LANGFORD, H. C., DOUGLAS, B. H.: A model of preeclampsia. I. Blood pressure changes produced by anti-placenta serum. John Hopkins Med. J. 120, 213 (1967)

190 LASCH, H. G., MECHELKE, K., SESSNER, H. H.: Beziehungen zwischen Gerinnung und Kreislauf. In: LASCH, H. G. (Herausgeber), Thromboembolische Erkrankungen 2. Auflage; Schattauer, Stuttgart (1960)

191 LASCH, H. G., KRECKE, H. I., RODRIGUEZ-ERDMANN, F., SCHNETTERLE, G.: Verbrauchskoagulopathien (Pathogenese und Therapie). Folia haematol. N. F. 6, 325 (1961)

192 LATALLO, Z. S.: Inhibition of Thrombin and of fibrin polymerization, two activities derived from plasmin fibrinogen. Nature 203, 1184 (1964)

193 LEE, L.: Antigen-Antibody reaction in the pathogenesis of bilateral renal cortical necrosis. J. Exptl. Med. 117, 365 (1963)

194 LIBAL, B.: Uber das fibrinolytische Potential von Placentagewebe. Inaug. Diss. 1961 F. U. Berlin.

195 LITTLE, W. A.: Placental infarction. Obstet. Gynec. N. Y. 15, 109 (1960)

196 LLOPEZ-LLERA, M., RUBIO, G.: Some aspects of the toxemic syndrome in a sector of mexican populaton. Manuskript 1969

197 LUDWIG, H.: Fibrin oder Fibrinoid in der menschlichen Placenta. Österreichische und bayerische Jahrestagung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Bad Reichenhall 1969

198 LUDWIG, H.: Pathologische Fibrinierung bei Spätgestose. In: RIPPMANN, E. T. (Herausg.). Die Spätgestose, Basel, 1970, Schwabe.

199a LUDWIG, H.: Surface structure of the human term placenta and of the uterine wall post partum in screen scan electron microscope. Amer. J. Obst. Gynec. 111, 328 (1971)

199b LUDWIG, H., METZGER, H.: Das uterine Placentabett im Rasterelektronenmikroskop, zugleich ein Beitrag zur Frage der extravasalen Fibrinbildung. Arch. Gynäk. 210, 251 (1971)

199c LUDWIG, H., JUNKERMANN, H., KLINGELE, H.: Oberflächenstrukturen der menschlichen Placenta im Rasterelektronenmikroskop. Arch. Gynäk. 210, 1 (1971)

199d LUDWIG, H.: Neue Therapievorstellungen bei Spätgestose. Med. Mitt. (Melsungen) 45, 7 (1971)

200 LUSCHER, E.: Die physiologische Bedeutung der Thrombozyten. Schweiz. med. Wschr. 86, 345 (1954)

201 LUSCHER, E. K.: Biochemische Eigenschaften und physiologische Bedeutung der Blutplättchen. Schwei. med. Wschr. 89, 1021 (1959)

202 LUSCHER, E. F.: Viscosis metamorphosis of blood platelets and clot retraction. Vox sang. (Basel) 6, 116 (1961)

203 MAGARA, M. : A study on the intrinsic factors of the toxemia of pregnancy. Path. et Microbiol. (Basel) 24, 670 (1961)

204 MAQUEO,, M., AZVELA, J. G.: Pathologie der Placenta bei Eklampsia und Präeklampsie. Obstet. a. Gynec. 24, 350 (1964)

205 MAQUEO, M. AZVELA, J. G.: Placental morphology in pathologic gestations with or without toxemia Obstet. a. Gynec. 26, 284 (1965)

206 MARAIS, W. D.: Human decidual spiralarterial studies. 2. A universal thesis on the pathogenesis of intraplacental fibrin deposits, layered thrombosis, red and white infarcts and toxic and non toxic abruptio placentae. A microscopic study. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 69, 213 (1962)

207 MARAIS, W. D.: Human decidual spiralerterial studies. Part 8: The etiological relationship between toxemia hypertension of pregnancy and spiral arterial placental pathology. S. Afric. Med. J. 37, 117 (1963)

208 MARTIN, C. B., RAMSEY, E. M.: Intermittent functioning of the utero-plancental arteries. Amer. J. Obst. Gynec. 90, 819 (1964)

209 MARTIN, J. D., MILLS, J. H.: Aldosterone excretion in normal and toxemic pregnancies. Brit. Med. J. 2, 571 (1956)

210 MASTBOOM, J. L.: Die Rolle der Placentaischämie bei der Entstehung der Schwangerschaftstoxikose. Ne. tschr. verlosk. 59, 188 (1959)

211 MASUGI, M., SATO, Y.: Uber die allergische Gewebereaktion der Niere. Zugleich ein experimenteller Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis und der Periarteriitis nodosa. Virchows Arch. path. Anat. 293, 615 (1934)

212 Mc KAY, D. G., MERRILL, S. J., WEINERA, E., HERTIG, A. T., REID, D. E.: The pathologic anatomy of eclampsia, bilateral renal cortical necrosis, and other acute fetal complications of pregnancy and its possible relationship to the generalized Shwartzman phenomen. Amer. J. Obst. Gynec. 66, 50 (1953)

213 Mc KAY, D. G., HARDAWAY, R. M., WAHLE, G. H., EDELSTEIN, R., TASTOCH, D. E.: Alterations in blood coagulation mechanism after incompatible blood transfusion. Amer. J. Surg. 89, 583 (1955)

214 Mc KAY, D. G., HERTIG, A. T.; Histochemical observations on the human placenta. Obstet. a. Gynaec. 12, 1 (1958)

215 Mc KAY, D. G., GITLIN, D., CRAIG, J. G.; Immunochemical demonstration of fibrin in the generalized Shwartzman reaction. A. M. A. Arch. Path. 62, 270 (1959)

216 Mc KAY, D. G.; The placenta in experimental toxemia of pregnancy. Obstet. a. Gynaec. 20, 1 (1962)

217 Mc KAY, D. G., GOLDENBERG, V. E.: Pathogenesis of anatomic changes in experimental toxemia of pregnancy. Obstet. a. Gynaec. 21, 651 (1963)

218 Mc KAY, D. G., DE BACALAO, E. B., SEDLIS, A.: Platelet adhesiveness in toxemia of pregnancy. Amer. J. Obst. Gynec. 90, 1315 (1964)

219 Mc KAY, D. G.: Disseminated intravascular coagulation. An intermediary mechanism of disease. Hoeber Med. Div. Harper & Row, New York 1965

220 Mc KAY, D. G. In: Coagulation disorders in obstetrics. DE NEEF, J. C., DEN OTTOLANDER, G. J. H., Amsterdam, 1966 Excerpta Medica Foundation (zit. bei BONNAR, J. Nr.: 39)

221 Mc KAY, D. G.: MARGARETH, W.: The role of the leukocyte in the generalized Shwartzman reaction Lab. Invest. 16, 511 (1967)

222 Mc KAY, D. G., MÜLLER-BERGHAUS, G.: Hageman factor (HF) and the generalized Shwartzman reaction. Fed. proc. 27, 1229 (1968)

223 Mc KEHEE, S., RAPAPORT, S. J., HJORT, P. F.: Amer. J. Internat. Med. 67, 250 (1967) (zit. bei BELLER, F. Nr.: 27)

224 Mc NALLEY, F. P., DIECKMANN, W. J.: Hemorrhagic lesions to white infarcts. Amer. J. Obst. Gynec. 8, 186 (1924)

225 MIKHAILOVA, N. P., ZEFIROVA, N. P., PANKRATOVA, K. V.: Pathomorphological changes of the placenta in late toxemias and postponed labour. Akus. i. Ginek. 3, 77 (1963)

226 MIRESCU, A., POPESCU, C., GEORGESCU, J.: Untersuchungen über die Placenta bei Dysgraviden. Obstet. si ginec. 8, 95 (1962)

227 MISCHEL, W.: Mineralveränderungen der Placenta bei Gestose. Zbl. Gynäk. 84, 415 (1962)

228 MISCHEL, W.: Die anorganischen Bestandteile der Placenta. Der Wasser- und Mineralgehalt der Blasenmole. Arch. Gynäk. 197, 573 (1963)

229 MOE, N.: Fibrin deposits on the syncythium of the normal human placenta. Acta. path. et microbiol. Scand. 72, 519 (1968)

230a MOE, N.: Histological and histochemical study of the extracellular deposits in the normal human placenta. Acta. path. et microbiol. Scand. 76, 419 (1969)

230b MOE, N.: Deposits of fibrin and fibrin-like materials in the basalplate of the normal human placenta. Acta path. et microbiol. Scand. 75, 1 (1969)

230c MOE, N.: Deposits of fibrin and plasmaproteins in the normal human placenta. Acta path. et microbiol. Scand. 76, 74 (1969)

230d MOE, N.: The cytotrophoblastic cell columns and the cell islands of the normal human placenta. Acta path. et microbiol. Scand. 76, 401 (1969)

231 MONTGOMERY, T. L.: Fibrosis of placenta. Amer. J. Obst. Gynec. 21, 253 (1936)

232 MORRIS, N., OSBORNE, S. B., WRIGHT, H. P.: Effective circulation of the uterine wall in late pregnancy. Lancet 1955/I, 323

233 MORRIS, N., HART, A.: Effective uterine blood flow during exercise in normal and pre-eclamptic pregnancies. Lancet 1956/II, 481

234 MORRIS, R. H., VASALLI, P., BELLER, F. K.: Immunofluorescent studies of renal biopsies in the diagnosis of toxemia of pregnancy. Obstet. a. Gynaec. 24, 32, (1964)

235 MULLER-BERGHAUS, G., GOLDFINGER, D.: Platelet factor 3 and the generalized Shwartzman reaction. Thromb. Diath. Haemorrhag. 18, 726 (1967)

236 MURESAN, S. J.: Zur Ätiologie und Pathogenese der Schwangerschaftsspättoxikose. Gynaecologia 154, 1 (1962)

237 MUSTARD, J. F.: Recent advances in molecular pathology: a review. Platelet aggregation, vascular injury and atherosclerosis. Exp. Molec. Path. 7, 366 (1967)

238 MUSTARD, J. F., JØRGENSEN, L., PACKHAM, M. A.: formed elements as a source of vascular injury. In: KOLLER, F. Nr.: 178

239 NAGY, M.: Uber einige Fragen des Alterns der menschlichen Placenta. Acta morphol. Hung. 9, 263 (1960) (zit. bei SCHEUNER, G. Nr.: 284)

240 NESBITT, R. E.: Pathology of the placenta in toxemia. Clin. Obstet. Gynec. 1, 349 (1958)

241 NESBITT, R. E.: New look at toxemia of pregnancy. Brit. Med. J. II, 459 (1964)

242 NILSSON, I. M., KULLANDER, S.: Coagulation and fibrinolytic studies during pregnancy. Acta Obstet. et Gynec. Scand. 46, 273 (1967)

243 NOLD, B.: Fetal placental vascular system in late pretoxemia. Z. Geburtsh. Gynäk. 151, 329 (1958) (Über das fetale Gefäßsystem bei Spätgestosen)

244 NOLD, B.: Ein neues Schema des Placentarkreislaufes. Gynaecologia 149, 265 (1960)

245 OBATA, J.: On the nature of eclampsia. J. Immunol. 4, 111 (1919)

246 OLSEN, F.: Penetration of circulating fluorescent proteins into walls of arterioles and venules in rats with intermittent acute angiotensin hypertension. Acta. Path. et Microbiol. Scand. 74, 325 (1968)

247 PACKHAM, M. A., ROWSELL, H. C., JØRGENSEN, L., MUSTARD, J. F.: Localized protein accumulation in the wall of the aorta. Exp. Molec. Path. 7, 214 (1967)

248 PACKHAM, M. A., NISHIZAWA, E. E., MUSTARD, J. F.: Response of platelets to tissue injury. Biochem. Pharmacol. Suppl. 171 (1968)

249 PAGE, E. W.: Placental dysfunction in eclamptogenic toxemias. The normal and pathological physiology of pregnancy. New York 1948, 144

250 PAGE, E. W., FULTON, L. D.: The cause of the blood coagulation defect following abruptio placentae. Amer. J. Obst. Gynec. 61, 1116 (1951)

251 PAGE, E. W.: The hypertensive disorders of pregnancy. Thomas, Springfield 1953

252 PAGE, E. W., GLENDEMING, M. B.: Transfer of D- and L-histidine across the human placenta. Amer. J. Obst. Gynec. 73, 589 (1957)

253 PAGE, I. H. (ed.): Connective tissue, thrombosis and arteriosclerosis. Academic Press New York/ London 1959

254 PAINE, C. G.: Observations on placental histology in normal and abnormal pregnancy. J. Obstet. Gynec. Brit. Emp. 64, 668 (1957)

255 PARONETTO, F.: Immunohistochemical observations on the vascular necrosis and renal glomerular lesions of malignant nephrosclerosis. Amer. J. Path. 46, 901 (1965)

256 PECHET, L,, ALEXANDER, B.: Increased clotting factors in pregnancy. New Eng. J. Med. 265, 1093 (1961)

257 PERLICK, E.: Blutgerinnung und Kreislauf. Dtsch. Arch. klin. Med. 205, 118 (1958)

258 POTTER, E. L.: Intervillous thrombi in the placenta and their possible relation to erythroblastosis fetalis. Amer. J. Obst. Gyned. 56, 959 (1948)

259 PRITCHARD, J. A.: Intravascular hemolysis, thrombocythopenia and the hematologic abnormalities assodiated with severe toxemia of pregnancy. New Engl. J. Med. 250, 89 (1954)

260 PUDER, H. Z.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Eklampsiegenese. Z. Geburtsh. Gynäk. 143, 240 (1955)

261 RAMSEY, E. M.: Flow of maternal blood through the primate placenta. Anat. Rec. 127, 478 (1957)

262 RAMSEY, E. M., CORNER, G. W., DONNER, M. W.: Serial and cineradioangiographic visualization of maternal circulation in primate (hemochorial) placenta. Amer. J. Obst. Gynec. 86, 213 (1963)

263 RATNOFF, O. D., PRITCHARD, J. A., COLOPY, J. E.: Hemorragic states during pregnancy. New Engl. J. Med. 253, 63 (1955)

264 RATSCHOW, M.: Angiologie, Pathologie, Klinik und Therapie der peripheren Durchblutungsstörungen. Thieme, Stuttgart 1959

265 REID, D. E.: Amer. J. Obst. Gynec. 61 Suppl. A, 765 (1950) (zit. bei Mc KAY, D. G., Nr. 212)

266 ROBERTSON, W. B., BROSENS, J., DIXON, H. G.: The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. J. Path. Bact. 93, 581 (1967)

267 RODBARD, S.: Physical forces and the vascular lining. Ann. intern. Med. 50, 1339 (1959)

268 RODBARD, S., JOHNSON, A. C.: Deposition of flowborne materials on vessel Walls. Circ. Res. 11, 664 (1962)

269 RODRIGUEZ-ERDMANN, F.: Studies on the pathogenesis of the generalized Shwartzman reaction. III. Trigger mechanism for the activation of the prothrombin molecule. Thromb. et Diath. Haemorrh. XII, 471 (1964)

270 ROSSLE, R.: Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen mit besonderer Berücksichtigung der rheum. Gefäßentzündungen. Virchows Arch. path. Anat. 288, 780 (1933)

271 ROGERS, J. P.: Placental alterations in toxemia of pregnancy in the guinea pig. Lab. Invest. 7. 614 (1958)

272 ROOS, J.: Blood coagulation as a continuous process. Proc. VI. Congr. Europ. Soc. Haemat. Copenhagen 1957, II, 414, Karger, Basel, 1958 (zit.: bei Kappert, A. Nr. 162)

273 ROSSIER, G.: Klinische und histologische Untersuchungen über die Infarkte der Placenta. Arch. Gynäk. 33, 44 (1888)

274 ROTH, K., SLATER, S.: Inactivation of vasopressin during pregnancy. Amer. J. Obst. Gynec. 83, 1325 (1962)

275 RUNGE, H., HARTMANN, H.: Beitrag zur Histologie der menschlichen Placenta. Arch. Gynäk. 139, 51 (1930)

276 SALVATORE, C. A.: The placenta in acute toxemia. A comparative study. Amer. J. Obst. Gynec. 102, 347 (1968)

277 SATO, S.: Pathophysiology of toxemias of pregnancy (himodynamical aspects). Tokio, 1964, S. 9

278 SCHETTLER, G.: Platelets and the vessel wall fibrin deposition. Thieme, Stuttgart 1970

279 SCHIEBLER, T. H., KNOOP, A.: Histochemische und Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Rattenplacenta. Ztschr. Zellforsch. 50, 494 (1959)

280 SCHMORL, G.: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Puerperaleklampsie. Vogel, Leipzig 1893

281 SCHNEIDER, C. L.: In: Toxemias of pregnancy, human and veterinary. A. ciba Foundation Symposion, London 1950 (zit.: bei SIMONS, G. Nr.: 298)

282 SCHNEIDER, C. L.: Fibrin embolism (disseminated intravascular coagulation) and the aetiology of eclampsia. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 58, 538 (1951)

283 SCHNEIDER, C. L.: Hemorrhagic diathesis in abruptio placentae. Amer. J. Obst. Gynec. 65, 88 (1953)

284 SCHEUNER, G., GABLER, W.: Histochemische und polarisationsmikrioskopische Untersuchungen am Fibrin der geburtsreifen, menschlichen Placenta Acta histochemica 23, 199 (1966)

285 SCHWARTZ, H. E.: Prevention and production of thrombosis by alterations in electric enviroment. Surg. Gynec. Obstet. 108, 533 (1959)

286 SCOTT, J. S.: Coagulation failure in obstetrics. Brit. Med. Bull. 24, 32 (1968)

287 SEEGERS, W. H., SCHNEIDER, C. L.: Amer. J. Obst. Gynec 61, Suppl., 469 (1951) (zit.: bei BONNAR, J. Nr. 39)

288 SEITZ, L.: In: Biologie des Weibes. 2. Auflage, Bd. VIII, SEITZ, L., AMREICH, A. I. (Herausg.) Urban und Schwarzenberg, München-Wien, 1951

289 SEXTON, L. I., HERTIG, A. T., READ, D. E., KELLOGG, F. S., PATTERSON, W. S.: Premature separation of the normally implanted placenta. Amer. J. Obst. Gynec. 59, 13 (1950)

290 SHANKLIN, D. R.: The human placenta with especial reference to infarction and toxemia. Obstet. a. Gynec. 13, 325 (1959)

291 SHAPER, A. G., Mc INTOSH, D. M.: Fibrinolysis and plasminogen levels in pregnancy and the puerperium. Lancet 1965/II, 706

292 SHERRY, S., FLETCHER, A. P.: Fibrinolysis and fibrinolytic activity in man. Physiologic Reviews 39, 343 (1959)

293 SIDDALL, R.: Placental changes in toxemia of pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 49, 304 (1945)

294 SIEGEL, P.: Eklamptische Placentaveränderungen und intrauteriner Fruchttod. Arch. Gynäk. 195, 428 (1961)

295 SIEGEL, P.: Untersuchungen bei Schwangerschaftstoxikosen. Gustav Fischer, Stuttgart 1962

296 SIEGEL, P., RABANUS, H.: Häufigkeit der sog. Placentarinfarkte bei Übertragung, Frühgeburten und schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen. Zbl. Gynäk. 88, 345 (1966)

297 SIMMER, H., SIMMER, J.: Progesteron im peripheren Venenblut von Schwangeren mit Spätgestosen. Klin. Wschr. 37, 971 (1959)

298 SIMONS, W., WILHELM, G.: Intravasale Fibrinfällung als tödliche Schwangerschaftskomplikation. Geburtsh. u. Frauenheilk. 27, 759 (1967)

299 SINGER, M., WISLOCKI, G. B.: Anat. Rec. 102, 175 (1948) (zit.: bei WYNN, R. M. Nr. 366)

300 SMITH, G. V., SMITH, O. W.: Internal secretions and toxemia of late pregnancy. Physiol. Rev. 28, 1 (1948)

301 SMOLENSKA, Z.: Umschriebene Placentanekrose. Gynek. Pol. 31, 65 (1960). In: Berichte über die gesamte Gynäkologie 71, 322 (1960)

302 SNOECK, J.: Le placenta humain, aspects morphologiques et factionnels. Preface du Pr. P. Gerard, Masson, Paris 1958 (zit.: bei BERGER, M., HORNSTEIN, B. Nr.: 31)

303 SOKAL, G.: Plaquettes sanguines et structure du caillot. Ed. Arscia S. A., Bruxelles 1960 (zit.: bei KAPPERT, A. Nr.: 162)

304 SOKOLOFF, L., MUND, A., KANTOR, T. G.: The affinity of fibrinoid substances for acid DYES. Amer. J. Path. 27, 1037 (1951)

305 SOPHIAN, J.: Further correspondence on the etiology of toxemia. Amer. J. Obst. Gynec. 72, 693 (1956)

306 SOPHIAN, J.: Toxemia of pregnancy. Amer. J. Obst. Gynec. 78, 688 (1959)

307 SPANNER, R.: Beitrag zur Kenntnis des Baues der Placentarsepten, gleichzeitig ein Versuch zur Deutung ihrer Entstehung. Morphol. Jahrbuch 75, 374 (1935)

308 SPATZ, H. Z.: Neur. 167, 201 (1939) (zit.: bei KONIG, P. A. Nr. 176)

309 STAMM, H.: Einführung in die Klinik der Fibrinolyse. Karger, Basel 1962

310 STANEK, I.: Embryologia clevetka, Bratislawa (zit.: bei SCHEUNER, G. Nr.: 284)

311 STEIGRAD, U.: Über die Beziehungen von Placentarinfarkten zur Schwangerschaftsnephropathie. Gynaecologia 124, 273 (1952)

312 STIEVE, H.: Bemerkungen über den Blutkreislauf in der Placenta des Menschen. Zentralbl. für Gynäk. 65,370 (1941)

313 STRAUSS, M. S.: Toxemia of pregnancy. Types. etiology and treatment. Amer. J. Obst. Gynec. 38, 119 (1939)

314 TALBOT, J. E.: A clinical study of the placenta. Surg. Gynec. Obstet. 32, 552 (1921)

315 TALLEDO, O. E., CHESLEY, L. C., ZUSPAN, F. P.: Renin-angiotensine system in normal and toxemic pregnancies. III. Differential sensitivity to angiotensine II and norepinephrine in toxemia of pregnancy. Amer. J. Obst. Gyne. 100, 218 (1968)

316 TATUM, H. J., MULE, J. G.: The hypertensive action of blood from patients with eclampsia. Amer. J. Obst. Gynec. 83, 1028 (1962)

317 TEN BERGE, B. S.: Die Funktion der Placenta in der Schwangerschaftstoxikose. Geburtsh. u. Frhlk. 18, 323 (1958)

318 TEN BERGE, B. S. (ed.): Pregnancy; Chemistry and management. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, USA 1965

319 TENNEY, B. Jr., PARKER, F.: Syncythial degeneration in pathologic placenta. Amer. J. Obst. Gynec. 31, 1024 (1936)

320 TENNEY, B. Jr., PARKER, F. Jr.: The placenta in toxemia of pregnancy. Amer. J. Obst. Gynec. 39, 100 (1940)

321 THOMAS, L., GOOD, R. A.: Studies on the generalized Shwartzman reaction. J. Exptl. Med. 96, 605 (1952)

322 THOMSEN, J.: Zur Morphologie und Genese der sog. Placentarinfarkte. Arch. Gynäk. 185, 221 (1954)

323 THOSEN, K.: Placentarbefunde bei Spätgestosen und ihre ätiologische Zuordnung. Arch. Gynäk. 185, 476 (1955)

324 THOMSON, J. M.: A practical guide to blood coagulation and hemostasis. J. A. Churchill, London 1970

325 TRAUT, H. F., KUDER, A.: The lesions of 1500 placentae considered from a clinical point of view. Amer. J. Obst. Gynec. 27, 552 (1934)

326 ULRICH, J., HART, J.: Csl. gynec. 1, 50 (1956) (zit.: bei GREGOR, F. Nr.: 130)

327 VALENTA, A.: Geburtshilfliche Studien: IV. Ein Beitrag zur Pathologie der Nebeneizelle. Monatsschr. Geburtsh. 28, 387 (1866)

328 VARA, P.: Schwankungen des Fibrinogengehaltes während der Geburt bei gesunden und toxämischen Frauen. Geburtsh. Frauenheilk. 18, 432 (1958)

329 VASALLI, P.: The pathogenic role of fibrindeposition in the glomerular lesions of toxemia of pregnancy. J. Exper. Med. 118, 467 (1963)

330 VEIT, J.: Endometritis in der Schwangerschaft. In: Müllers Handbuch der Geburt. 2, 10 (1889)

331 VEIT, J.: Die Verschleppung von Chorionzotten. Wiesbaden 1905 (zit.: bei THOMSEN, K. Nr.: 322)

332 VENNING, E. H., PRUNROSE, T., CALIGARIS, L. C. S., DRYENFURTH, J.: Aldosterone excretion in pregnancy. J. Clin. Endocr. 17, 473 (1957)

333 VERMELIN, H., BRAYE, M.: Pathogenie d l'hemorragic retroplacentaire. Gynec. et obstetr. 57, 1 (1958)

334 VILLASANTA, U.: Thromboembolic disease in pregnancy. Amer. J. Obst. Gynec. 93, 142 (1965)

335 WALLENBURG, H. C. S.: Spätgestose und Placentarinfarkt. In: E. T. RIPPMANN (Herausg.), Schwabe, Basel 1970

336a WARDLE, E. N., MENON, L. S.: Fibrinolysis in preeclamptic toxemia of pregnancy. Brit. Med. J. 2, 625 (1969)

336b WARDLE, E. N.: Aetiology of preeclampsia. Brit. Med. J. 3, 472 (1969)

337 WATANABE, M., SOLOMON, S.: Aldosterone secretion rates in pregnancy. Proc. Canad. Fed. Biol. Soc, 4, 66 (1961) (zit.: bei LLOPEZ-LLERA, M. Nr.: 196)

338 WEINER, A. E., REID, D. E., ROBY, C. C.: Hemostatic activity of amniotic fluid. Science 110, 190 (1949)

339 WENTHWORTH, P.: The incidence and significance of intervillous thrombi in the human placenta. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 71, 894 (1964)

340 WENTHWORTH, P.: Placental infarction and toxemia of pregnancy. Amer. J. Obst. Gynec. 99, 318 (1967)

341 WESSLER, St.: Studies in intravascular coagulation III. The pathogenesis of serum induced venous thrombosis. J. Clin. Invest. 34, 647 (1955)

342 WESSLER, ST., COHEN, S. A., FLEISCHNER, F. G.: The temporary thrombotic state. New Engl. J. Med. 254, 413 (1956)

343 WESSLER, ST., SHEPS, S. H.: Studies on peripheral occlusive disease. III. Acute arterial occlusion Circulation 17, 512 (1958)

344 WESSLER, ST., REINER, L.: Serum induced thrombosis studies of its induction and evolution under controlled conditions in vivo. Circulation 20, 864 (1959)

345 WESSLER, ST., REIM, ST. M.: The role of human coagulation factors in serum induced thrombosis. J. Clin. Invest. 39, 262 (1960)

346 WIEDOW, W.: Uber den Zusammenhang zwischen Albuminurie und Placentarerkrankung. Geburtsh. u. Gynäk. 14, 387 (1888)

347 WIENER, J., LATTES, R. G., MELTZER, B. G., SPRIRO, D.: The cellular pathology of experimental hypertension. IV. Evidence for increased vascular permeability. Amer. J. Path. 54, 187 (1969)

348 WIGGLESWORTH, J. S.: The Langhans layer in late pregnancy: An histological study of normal and abnormal cases. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 69, 355 (1962)

349 WIGGLESWORTH, J. S.: Morphological variations in the insufficient placenta. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 71, 871 (1964)

350 WIGGLESWORTH, J. S.: The vascular anatomy of the human placenta and its significance for placental pathology. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 76, 979 (1969)

351 WILBRANDT, W., LUSCHER, E., ASPER, H.: Der Einfluß von Thrombozytenprotein auf die Permeabilität der Blutkapillaren. Helv. physiol. pharmacol. Acta 14, 465 (1952)

352 WILKIN, P., BURSTEIN, M.: In: SNOECK, J. (ed.) Le placenta humaine, Masson et Cie, pp 54 - 60, Paris 1958

353 WILKIN, P.: Placental insufficiency. Irish J. Med. Sci. 6th ser. 200(1961)

354 WILKEN, H.: Schwangerschaft, Schwangerschaftsstörungen und das Problem der Trpohoblasttumoren. Münchner Med. Wschr. 108, 99 (1966)

355 WILLIAMS, J. W.: The frequency and significance of infarcts of the placenta. Amer. J. Obst. Gynec. 41, 775 (1900)

356 WILSON, P. A., Mc NICOL, G. P.: Effect of fibrinogen degradation products on platelets aggregation. J. of Clin. Path. 21, 147 (1968)

357 WISLOCKI, G., BENNET, H. S.: The histology and cytology of the human and monkey placenta with special reference to the trophoblast. Amer. J. Anat. 73, 335 (1943)

358 WISLOCKI, G. B., DEMPSEY, E. W.: Histochemical age changes in normal and pathological placental villi (Hydatiform mole, eclampsia) Endocrinology 38, 90 (1946)

359 WITTE, S.: Über die Beziehungen zwischen Blutgerinnung und Kapillarpermeabilität. Folia haematol. (Frankfurt) 1, 320 (1957)

360 WITTE, S.: Morphologische Befunde über die funktionellen Beziehungen zwischen Blutgerinnung und Blutgefäßen. Brosch. C. H. Boehringer, Ingelheim 1960

361 WOLMAN, M., LAUFER, A.: Study of different "Fibrinoids" by histochemical means. Proc. Biol. Med. 92, 325 (1956)

362 WRIGHT, J. D.: Fibrin degradation products in preeclamptic toxemia. Brit. Med. J. 2, 529 (1971)

363 ---

364 WRIGHT-PAYLING, H.: Endothelial mitosis araund aortic branches in normal guinea pigs. Nature 220, 78 (1968)

365 WYNN, R.: Ultrastructure of the deciduotrophoblastic junction of the guinea pig. Amer. J. Obst. Gynec. 90, 690 (1964)

366 WYNN, R. M.: Morphology of the placenta. In: Biology of gestation I. Vol. (the maternal organism), Academic Press, New York 1968

367 WYNN, R. M.: Non cellular components of the placenta. Amer. J. Obst. Gynec. 103, 723 (1969)

368 YOUNG, J.: The aetiology of eclampsia and albuminuria and their relation to accidental haemorrage. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 26, 1 (1914)

369 YOUNG, J.: Recurrent pregnancy toxemia. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 34, 279 (1927)

370 ZANGENMEISTER, W.: Die Lehre von der Eklampsie Leipzig 1926 (zit.: bei KÖNIG, P. A. Nr.: 176)

371 ZEEK, P. M., ASSALI, N. S.: Vascular changes in the decidua associated with eclamptogenic toxemia. of pregnancy. Amer. J. Clin. Path. 20, 1099 (1950)

372 ZEEK, P. M., ASSALI, N. S.: The formation, regression and differential diagnosis of true infarcts of the placenta. Amer. J. Obst. Gynec. 64, 1191 (1952)

373 ZHEMKOVA, Z. P.: Uber das Hineinwuchern des Trophoblasten in das Fibrinoid der Placenta.des Menschen. Dokl. Akad. Nank. SSSR 114, 893 (1957) (zit.: bei Scheuner, G. Nr.: 284)

374 ZUSPAN, F.: Treatment of severe preeclampsia and eclampsia. Clin. Obst. and Gynec. Vol. 9, no. 4, 954 1966

Lebenslauf

Geburtstag:	30. März 1946
Geburtsort:	Ismaning, Landkreis München
Religion:	röm.kath.
Schulbildung:	1952 bis 1966 Volksschule Ismaning und Humanistisches Wilhelmsgymnasium München. Dort legte ich im Juli 1966 das Abitur ab.
Berufsausbildung:	Zehn Semester Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Im Dezember 1971 bestand ich mit gutem Erfolg mein zahnmedizinisches Staatsexamen. Am 22. Dezember 1971 erhielt ich meine Bestallung als Zahnarzt. Seit 1. Januar 1972 bin ich als Assistenzzahnarzt bei Zahnarzt Dr. Rudolf Schweiger in München, Kaiser-Ludwig-Platz 1, tätig.

Gerd Helmut Lappaga